

2012年全国凝血试验检验项目 参考区间现状调查分析

王薇 钟堃 何法霖 杨雪 王治国

【摘要】 目的 分析描述全国凝血试验检测项目参考区间的来源、分类以及上、下限值分布现状。方法 向参加2012年卫生部临床检验中心组织的凝血试验室间质评的临床实验室发放调查表,通过网络在线填报的方式收集各实验室凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fbg)的参考区间来源及上、下限值。使用Microsoft Excel 2007和SPSS 13.0软件将回报的数据进行整理,剔除不合理以及错误的的数据,按照来源、上下限情况进行统计分析,包括算术平均数、中位数、最小值、最大值、百分位数($P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$);根据试剂厂家分组,对分组后各项目参考区间情况进行方差分析以比较组间差异。结果 共403家实验室回报了结果。参考区间来源中所占比例最高的3项依次为:厂家说明书(56.33%~57.32%)、实验室自己确定(15.25%~21.34%)、全国临床检验操作规程(19.11%~23.00%)。90%的实验室对于PT、INR和Fbg的参考区间未按性别进行设置。对参考区间进行了性别分组的实验室得到的上下限差异较小。凝血试验各项目参考区间下、上限中位数为:①PT:男(10.3, 14.4)s,女(10.8, 14.4)s,混合组(10.0, 14.0)s;②INR:男、女和混合组均为(0.80, 1.20);③APTT:男(25.0, 40.0)s,女(24.5, 40.0)s,混合组(23.0, 38.5)s;④Fbg:男、女和混合组均为(2.0, 4.0)g/L。各检测项目中部分试剂组的百分位数(2.5%~97.5%)参考区间上限内部和下限内部存在差异,不同试剂间 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 分布差异大。结论 本研究中各项目参考区间上、下限算术平均数和中位数较为接近,但 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 分布一致性较差。

【关键词】 参考区间; 凝血酶原时间; 国际标准化比值; 活化部分凝血活酶时间; 纤维蛋白原

The investigation of reference intervals application status of the analytes in coagulation test Wang Wei, Zhong Kun, He Falin, Yang Xue, Wang Zhiguo*. *National Center for Clinical Laboratories, Beijing Hospital of the Ministry of Health & ShangHai Center for Clinical Laboratory, Beijing 100730, China*
Corresponding author: Wang Zhiguo, Email: zgwang@nccl.org.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate and analyze the reference interval application status of analytes in coagulation tests. **Methods** Every laboratories attended 2012 external quality assessment program were received an internet questionnaire about the resource, grouping and ranges of analytes of coagulation test. By using Microsoft excel 2007 and SPSS 13.0 to analyze the submitted data and calculate the arithmetic averages, medians, maximum values, minimum values, and the 2.5% and 97.5% percentages after eliminating the outliers. The data of every analytes was divided into 4-5 subgroups by different kinds of reagents. Meanwhile, each subgroup was also conducted statistical analysis for further description. **Results** There were 403 laboratories submitting the investigation questionnaire. The top three resources of reference intervals were reagent manufacturer instruction (56.33%~57.32%), calculated by laboratories themselves (15.25%~21.34%), and national guide to clinical laboratory procedures (19.11%~23.00%). Most laboratories did not conduct gender grouping in PT, INR and Fbg. The reference intervals conducted gender grouping had little difference from the medians. The median of lower and upper limits of analytes of coagulation test were as of follows: PT, male (10.3, 14.4) s, female (10.8, 14.4) s, totally (10.0, 14.0) s; INR, male, female and totally (0.80, 1.20); APTT, male (25.0, 40.0) s, female (24.5, 40.0) s, totally (23.0, 38.5) s; Fbg, male, female and totally (2.0, 4.0) g/L. Some of lower and upper limits of subgroups

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.009

作者单位:100730 北京医院,卫生部临床检验中心(王薇、钟堃、何法霖、王治国);上海市临床检验中心(杨雪)
通信作者:王治国,Email:zgwang@nccl.org.cn

of analytes of coagulation test had significant statistical differences between each other. The distributions of the 2.5% and 97.5% percentages of difference reagent manufacturers were not same as others.

Conclusion There were little differences between the arithmetic averages and medians of the lower and upper limits of PT, INR, APTT and Fbg, but the consistencies of the distributions of the 2.5% and 97.5% percentages were not very well. The resources of reference intervals had some major categories. We suggest establishing new reference intervals to apply most parts of China.

【Key words】 Reference interval; Prothrombin time; International normalization ratio; Activated partial thromboplastin time; Fibrinogen

临床检验项目的参考区间是临床医生判断患者健康与否的重要标准。实验室为临床医生提供的参考区间应正确适用,否则可能会导致误诊或漏诊,甚至错误的治疗^[1]。

检验项目的参考区间与抽样样本特征(种族、性别、年龄、生长发育、职业、生活习惯、饮食结构)有关,同时又受样本人群所处的地域、环境、经济发展水平等诸多因素影响^[2]。这意味着同一检验指标的参考区间在不同地区、不同对象之间应有所不同。

目前,临床实验室普遍开展的血浆凝血检测项目包括凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fbg)等。作为筛查凝血功能最基本、最常用的试验,PT、INR和APTT用于反映外源或内源凝血因子和获得性凝血因子是否异常,PT/INR也是调整抗凝剂用量的监测指标,Fbg含量测定主要用于出血性疾病(包括肝脏疾病)或血栓形成性疾病的诊断以及溶栓治疗的检测^[3]。我们在全中国范围内调查不同临床实验室PT、INR、APTT、Fbg检测所使用的参考区间上下限以及来源情况,旨在全面了解我国凝血检测参考区间的现状,为全国范围健康人群凝血检验项目的参考区间的建立提供参考数据。

材料和方法

1. 数据来源:卫生部临床检验中心向2012年参加凝血试验室间质量评价的1 084家临床实验室发放网络版“凝血检测项目参考区间室间调查”,收集包括PT、INR、APTT、Fbg参考区间的来源、分类(是否有性别、年龄差异)、上限值和下限值等相关信息。

2. 方法:将所有回报的数据信息进行整理,剔除所有妇幼保健院、儿童医院和商业检测公司的结果,然后再剔除所有异常值和明显错误的结果(如上下限值相反、异常大或小的结果),按照来源、分

类、上下限情况进行统计分析。参照美国临床化学联合会参考区间使用者指南^[4]确定离群值剔除标准。

3. 数据处理和分析:使用Microsoft Excel 2007和SPSS 13.0软件进行数据整理和分析。①统计各检测项目参考区间的来源,包括:全国临床检验操作规程、教科书、试剂及仪器厂家说明书、实验室自己确定、其他实验室确定等,计算各类来源所占百分比。②对PT、INR、APTT、Fbg参考区间分布情况进行分组描述(男性、女性及混合组),包括算术平均数、中位数、最小值、最大值、百分位数($P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$)。③根据试剂厂家分组,对四个项目不同试剂参考区间分布情况进行进一步统计分析和描述,试剂使用单位数小于20家不予统计。④对各试剂分组进行方差分析并比较各组的差异,首先进行方差齐性的 F 检验,若方差齐采用LSD统计方法,若方差不齐则采用Dunnnett T3统计方法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

1. 参考区间来源的调查分析:四个项目的参考区间来源比例大致相近,所占比例最高的3项依次为:试剂厂家说明书(平均为44.54%);全国临床检验操作规程(平均为20.31%);实验室自己确定(平均为19.11%)(表1)。本次调查有接近20%的实验室选用自己确定参考区间,有近57%的实验室选用厂家说明书所提供的参考区间(包括试剂和仪器厂家),使用教科书和其他实验室确定参考区间的单位较少。

2. 参考区间上下限基本情况:只有少部分的实验室对每个检验项目进行了性别分组,对性别(男、女)进行了分类的实验室得到的上下限差异较小(表2)。90%的实验室没有按照性别对PT、INR、APTT和Fbg的参考区间进行分别设置,且这些参考区间的上下限出现了交叉情况。各项目参考区间

上下限的最小值和最大值差异较大,而中位数与算术平均数的大小较为接近。凝血检测各项目参考区间下限、上限中位数如下:①PT:男(10.3,14.4)s,女(10.8,14.4)s,混合组(10.0,14.0)s;②INR:男、女和混合组均为(0.80,1.20);③APTT:男(25.0,40.0)s,女(24.5,40.0)s,混合组(23.0,38.5)s;④Fbg:男、女和混合组均为(2.0,4.0)g/L。详见表2。

3. 按试剂统计参考区间基本情况:本次调查根据不同试剂分组进行了进一步的统计分析(不足20家不予统计)。部分试剂组的参考区间有所偏离,上限或下限偏离了大多数实验室的中位数,各检测项目中部分试剂组的百分位数(2.5%~97.5%)参考区间上限内部和下限内部存在差异,说明还是有部分参考区间差异较大的单位存在。各项目按照试剂分组上下限中位数分布情况:PT下限9.0~12.0 s,

上限13.4~17.0 s;INR下限0.80~0.82,上限1.20~1.29;APTT下限21.9~28.1 s,上限35.3~43.4 s;Fbg下限和上限各试剂组中位数均为2.0 g/L和4.0 g/L。对各项目不同试剂组间进行方差分析,除INR下限各组间差异均无统计学意义外,其他项目上、下限中部分试剂组之间差异均有统计学意义($P < 0.005$)。

讨 论

本次凝血检测调查覆盖了除西藏外全国24个省、3个自治区及4个直辖市的各级医院的400多家实验室。为了避免健康成人与新生儿、儿童、孕妇等特殊群体之间参考区间固有差异的影响,此次研究剔除了所有妇幼保健院、儿童医院和各类商业检测公司的结果,故本研究不能为儿童、孕妇及老年

表1 凝血检测项目参考区间来源分布[实验室数(%)]

项目	实验室数	试剂厂家说明	仪器厂家说明	全国临床检验操作规程	教科书	实验室自行确定	其他实验室确定
PT	403	179(44.42)	48(11.91)	78(19.35)	8(1.99)	86(21.34)	4(0.99)
INR	359	160(44.57)	45(12.53)	71(19.78)	8(2.23)	70(19.50)	5(1.39)
APTT	403	179(44.42)	52(12.90)	77(19.11)	10(2.48)	82(20.35)	3(0.74)
Fbg	400	179(44.75)	49(12.25)	92(23.00)	15(3.75)	61(15.25)	4(1.00)

注:PT:凝血酶原时间;INR:国际标准化比值;APTT:活化部分凝血活酶时间;Fbg:纤维蛋白原

表2 凝血检测项目参考区间基本情况

项目及性别	实验室数	参考区间下限值				参考区间上限值				
		中位数 (最小值~最大值)	算术 平均数	$P_{2.5}$	$P_{97.5}$	中位数 (最小值~最大值)	算术 平均数	$P_{2.5}$	$P_{97.5}$	
PT(s)										
混合	321	10.0(7.0~12.7)	10.3	8.8	12.0	14.0(10.0~18.0)	14.3	12.6	17.5	
男	70	10.3(8.0~14.0)	10.3	8.0	11.9	14.4(13.0~21.0)	14.6	13.0	16.3	
女	38	10.8(8.5~14.0)	10.5	8.5	11.7	14.4(11.5~21.0)	14.7	12.7	17.3	
INR										
混合	293	0.80(0.65~1.00)	0.81	0.70	0.94	1.20(1.00~2.00)	1.27	1.10	1.50	
男	55	0.80(0.38~0.95)	0.79	0.55	0.89	1.20(1.10~1.78)	1.27	1.11	1.50	
女	23	0.80(0.50~0.88)	0.78	0.59	0.86	1.20(1.10~1.50)	1.26	1.12	1.50	
APTT(s)										
混合	330	23.0(15.0~34.0)	23.7	19.9	30.0	38.5(26.7~45.0)	38.6	31.8	45.0	
男	62	25.0(14.0~32.0)	25.0	19.1	31.5	40.0(21.0~45.0)	40.0	33.4	45.0	
女	30	24.5(20.0~32.0)	25.8	20.0	32.0	40.0(33.0~45.0)	39.9	33.6	45.0	
Fbg(g/L)										
混合	329	2.0(0.5~2.6)	2.0	1.7	2.2	4.0(2.6~8.9)	4.1	3.5	5.4	
男	55	2.0(1.5~2.1)	2.0	1.8	2.0	4.0(3.5~5.0)	4.1	3.9	5.0	
女	23	2.0(1.8~2.0)	2.0	1.8	2.0	4.0(3.5~4.7)	4.0	3.8	4.3	

注:PT:凝血酶原时间;INR:国际标准化比值;APTT:活化部分凝血活酶时间;Fbg:纤维蛋白原

人参考区间的制订给出任何意见或建议^[5]。

国际临床化学联合会(IFCC)建议每个临床实验室都能建立符合本地人群特征的参考区间^[6-7]。本次研究中约20%的实验室自行确定参考区间上下限,其他80%的实验室中大部分是使用检测试剂或仪器厂家、全国操作规程等提供的参考区间。试剂或仪器厂家提供的参考区间对应的人群可能与各医院的就医人群间存在差异,实验室在使用厂家提供的参考区间之前,有必要进行验证或评估该区间是否适用。本次调查发现多数直接引用参考区间的实验室未作验证。对于直接使用厂家或其他实验室提供的参考区间,行业标准《WS T402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定》有较严格规定,要求分析提供参考区间厂家或实验室的原始资料,包括分析前、分析中和分析后程序、参考区间的估计方法、参考人群地理分布和人口统计学等资料^[8]。临床实验室在判断自己的情况与这些资料一致后,才可直接使用参考区间,必要时根据实验室自身情况进行小样本或大样本参考区间验证。

需要特别强调的是:INR由PT和测定试剂的国际敏感指数(ISI)推算得出 $[INR=(患者凝血酶原时间/正常人平均凝血酶原时间)^{ISI}]^{[9]}$,ISI表示标准品组织凝血活酶与每批组织凝血活酶PT校正曲线斜率,通常由试剂厂家提供。临床实验室在更换新批号试剂时,如试剂敏感度差异明显,应重新验证生物参考区间;试剂敏感度接近时,可使用5份健康人标本进行结果比对,以确认参考区间的适用性。

调查的结果显示,绝大多数实验室都没有对参考区间应用进行分组,对PT、INR、APTT、Fbg进行性别分组的实验室仅约10%,初步分析原因为:①在临床工作中未考虑到分组情况,也未对不同性别和年龄等的实验对象进行参考期间的评估和验证;②实验室服务人群不存在参考期间需要分组的情况;③所引用厂家或其他实验室的参考区间未进行分组;④在上报参考区间时未上报其他分组(性别、年龄)信息。建议各临床实验室在建立参考区间时应比较不同服务人群分组间参考区间是否存在差异。本次调查PT、APTT对性别(男、女)进行了分类的实验室得到的中位数下限值无明显差异,但与未分性别组的中位数上下限值存在较小差异;男、女和未分性别组INR和Fbg中位数上下限值均无差异。各检测项目参考区间上下限值的最小值和最大值差异较大,而中位数与算术平均数较为接近,且这些参考区间的上下限出现了交叉情况。根据

试剂分组统计中发现各检测项目中部分试剂组上限或下限偏离了大多数实验室的中位数,参考区间上限内部和下限内部 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 存在差异,说明还是有部分参考区间差异较大的实验室存在。各试剂厂家有较大差异其原因为部分实验室所使用的是非配套系统(多为原装仪器,而试剂为国产品牌),这些都会给实验室的日常检测工作带来误差,也就可能无法应用相同的参考区间。而不同检测系统间、配套与非配套系统参考区间的可比性有待验证。

新生儿、儿童及孕妇等特殊人群的各项凝血检测指标与成人之间是有明显差异的^[10-11]。对于接受调查临床实验室是否建立了不同年龄组PT、INR、APTT、Fbg的参考区间,我们无法查证,这是本次调查的不足之处。

总之,我们必须认识到参考区间的重要性,随着医务人员认识的提高、分析方法和实验室技术的改进,应改变多年来我国多数检验项目的参考区间主要引用或参照外国人群的资料现状,结合我国情况以及人群分布特点建立符合本国多数地区和主要检测系统的检验项目的参考区间尤为重要。

参考文献

- [1] Fuentes-Arderiu X, Mas-Serra R, Alumà-Trullàs A, et al. Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7):778-782.
- [2] 马斌荣. 医学统计学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 1999: 22-25.
- [3] 熊立凡, 李树仁. 临床检验基础[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2003:88-98.
- [4] Paul SH, Amadeo JP. Reference intervals: a user's guide [M]. AACCC Press, 2005: 31-36.
- [5] 王薇, 钟堃, 白玉, 等. 全国常规化学检验项目参考区间现状调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12):1139-1143.
- [6] 曾洁, 陈文祥, 申子瑜. 参考区间研究现状概述[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(6):570-573.
- [7] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 89-112.
- [8] 中华人民共和国卫生部. WS/T 402-2012. 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.
- [9] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程. 3版[S]. 南京:东南大学出版社, 2006.
- [10] 李建新, 徐安平, 赖馨, 等. 儿童年龄相关的常规凝血功能检测指标参考区间调查[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(12): 1193-1195.

[11] 郑建新,郑昭璟,杨慧,等.基于STA-Compact检测系统的儿童和青少年APTT和PT参考区间调查[J].检验医学,2013,28(9):762-764.

(收稿日期:2014-06-23)

(本文编辑:徐茂强)

·病例报告·

强直性脊柱炎合并多发性骨髓瘤一例

马亮亮 孙国珍 牛艳 方美云

Ankylosing spondylitis complicated with multiple myeloma: a case report Ma Liangliang, Sun Guozhen, Niu Yan, Fang Meiyun

Corresponding author: Fang Meiyun, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116011, China. Email: Fangmeiyun@aliyun.com

患者,男,64岁,因“反复腰痛30余年,加重1个月”于2013年10月23日入院。30多年前出现双侧臀区疼痛伴晨僵,继之出现腰痛,以左侧为重,间断服用非甾体抗炎药,可暂时缓解,未系统诊疗。入院前1个月感疼痛加重伴乏力,入住我院骨科。查体:拄拐入病房,浅表淋巴结不大,心、肺听诊未见异常,腹平软,肝、脾肋缘下未及。专科查体:左下肢外旋畸形,无短缩,左髌关节叩痛(+),左侧4字试验阳性,胸廓活动度1 cm,指地距58 cm。血常规:WBC $2.92 \times 10^9/L$, HGB 48 g/L, PLT $57 \times 10^9/L$ 。尿常规:蛋白(+)。生化:白蛋白 34.8 g/L,球蛋白 45.5 g/L,肌酐 194 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 673 $\mu\text{mol/L}$ 。血钙 2.15 mmol/L,红细胞沉降率 132 mm/1 h。人白细胞抗原(HLA)-B27(+)。骶髂关节CT检查示双侧骶髂关节局部关节间隙消失,局部骨性强直(图1)。腰椎X线检查示腰椎竹节样改变。腹部彩超检查示胆囊结石,脾脏轻度肿大。风湿科会诊后考虑为强直性脊柱炎(AS),由骨科转入风湿科。进一步检查:IgA 45.1 g/L, IgG 4.32 g/L, IgM 1.69 g/L,血 κ 链 17.2 g/L,血 λ 链 0.54 g/L,尿 κ 链 1.15 g/L,尿 λ 链 0.01 g/L。血 β_2 微球蛋白 39.7 mg/L。血清蛋白电泳:M蛋白 41.1%。免疫固定电泳:IgA κ 型单克隆免疫球蛋白(+)。骨髓象:增生活跃,原始+幼稚浆细胞比例为0.550,该类细胞大小不一,胞质量丰富,深蓝色,核偏位,可见双核及多核细胞,核染色质疏松网状,可见核仁1~2个。染色体核型:50-

55,XY,del(1)(q25),add(14)(q32),+9,+15,+15,+18,+21,+mar1 \times 2,+mar2,+mar3[8]/46,XY[4]。诊断:多发性骨髓瘤(MM)IgA κ 型ISS分期Ⅲ期,AS。建议化疗,但患者拒绝,自动出院。

讨论:AS合并MM临床少见,文献资料多来自个案报告,目前国内报告仅6例,国外病例资料较完整者7例。AS的骨痛早期仅累及骶髂关节,也可有免疫球蛋白升高,因患者大多长期服用非甾体抗炎药,故血常规、肾功能可有轻度异常,较少行骨髓穿刺检查,若合并血液病,极易漏诊。有报道AS患者B淋巴细胞活性增加,成熟B淋巴细胞凋亡减少,容易导致浆细胞持续性刺激增殖,免疫球蛋白分泌增多,继发MM。MM最常见亚型为IgG型,约占MM的52%,IgA型仅占21%,而已报告的13例AS合并MM患者中7例(54%)IgA型,5例(38%)IgG型,1例(8%)无分泌型,远高于IgA型MM总体比率。黏膜为淋巴细胞产生IgA的主要场所。黏膜炎症持续存在,使产生IgA的浆细胞异常增殖,产生大量单克隆IgA,推测可能是这类IgA型MM发病机制之一。本例患者也为IgA型,并有慢性胆囊炎病史。本例患者染色体检查为复杂畸变,不仅涉及多条染色体数目和结构异常,还有多条不明染色体。因AS患者较少行骨髓穿刺检查,故其染色体特征尚不清楚,已报道的AS合并MM病例均无染色体核型相关报道。该患者存在复杂核型是否与AS的发病和预后相关,尚需进一步研究。



图1 骶髂关节CT检查示双侧骶髂关节局部关节间隙消失,骨性强直(箭头所示)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.010

基金项目:国家自然科学基金(81370604);辽宁省社会发展攻关计划(2013225002-208)

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院血液科

通信作者:方美云,Email:fangmeiyun@aliyun.com

(收稿日期:2014-08-28)

(本文编辑:刘志红)