

a meta-analysis[J]. Int J STD AIDS, 2017, 28(2): 170-178.

查应用探讨[J]. 临床输血与检验, 2014, 16(2): 122-124.

[14] 刘宜仲, 陈晓燕, 黄守民, 等. 无偿献血前梅毒抗体快速筛

(收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2020-09-29)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.024

## 新都地区成人血氨测定参考区间的建立\*

钟丽, 黄华翠<sup>△</sup>

四川省成都市新都区人民医院检验科, 四川新都 610500

**摘要:**目的 建立新都地区成人血氨参考区间。方法 随机抽取 2020 年 1 月 10—20 日到该院体检的健康成人 402 例作为研究对象, 其中男 200 例, 女 202 例。采用美康生物科技股份有限公司生产的血氨检测试剂盒在贝克曼全自动生化分析仪上进行检测。将所得的检测结果剔除离群值后进行统计学分析, 自建参考区间, 随机选择男女各 20 例验证该参考区间。结果 男性血氨中位数为 43.0  $\mu\text{mol/L}$ , 女性血氨中位数为 36.0  $\mu\text{mol/L}$ , 男女血氨结果间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同性别各年龄组间血氨水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。成年男性 18~86 岁血氨的参考区间为 0~65.0  $\mu\text{mol/L}$ ; 成年女性 18~93 岁血氨的参考区间为 0~52.0  $\mu\text{mol/L}$ 。男女各 20 例参考个体均通过了自建参考区间的验证。结论 建立了新都地区成人血氨的参考区间, 可以更好地为临床提供诊疗依据。

**关键词:** 血氨; 参考区间; 成人

**中图分类号:** R446.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2021)01-0085-03

生物参考区间通常指参考值分布的 95% 置信区间<sup>[1]</sup>, 是解释检验结果、分析检验信息的基本依据和尺度, 是临床判断健康与否的标准, 实验室必须保证提供给临床的参考区间可靠、适用, 否则容易引起漏诊、误诊<sup>[2]</sup>。血氨对急慢性肝病的诊断和判断预后具有重要作用。临床中血氨增高也常见于消化道出血, 是急诊及危重症医学常关注的检测指标之一。建立本地区成人血氨的参考区间, 可为相关疾病的诊疗提供更可靠的依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机抽取 2020 年 1 月 10—20 日到本院体检的健康者 402 例作为研究对象, 其中男 200 例, 年龄 18~86 岁, 中位年龄为 43 岁; 女 202 例, 年龄 18~93 岁, 中位年龄为 32 岁。每 10 岁为一个年龄段, 男女纳入人群各分为 8 个年龄段。纳入标准: (1) 肝功能检测正常; (2) 无消化道出血及其他消化道疾病; (3) 近期没有接受输血治疗; (4) 无各种肿瘤疾病; (5) 无先天性疾病。

**1.2 仪器与试剂** 采用美康生物科技股份有限公司生产的血氨检测试剂盒在贝克曼全自动生化分析仪上进行检测, 并将所得的检测结果进行统计学分析。使用配套的校准品 (批号: 190711102, 生产日期: 20190711, 有效期: 20200710, 校准值: 300.0  $\mu\text{mol/L}$ ) 和质控品 (批号: 190927101, 生产日期: 20190927, 有

效期: 20200926), 检测期间保证每天的室内质控均在控。

**1.3 方法** 所有研究对象均在安静状态下采集空腹静脉 EDTA 抗凝血 3 mL, 采血管由江苏康健医疗用品有限公司生产提供 (批号: 191201, 有效期: 20210112), 标本 3 000 r/min 离心 15 min, 用血浆检测。排除标本量不足、严重溶血、黄疸、乳糜等标本, 立即进行检测。所有试验严格按照仪器和血氨项目检测试剂盒的标准操作规程 (SOP) 进行操作。本研究依据 WS/T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》<sup>[2]</sup> 推荐方法, 取单侧 95% 建立各项的参考区间。

**1.4 统计学处理** 对所得的数据采用 Dixon 法剔除离群值<sup>[3]</sup>后, 采用 SPSS 21.0 软件对检测结果进行数据处理及统计学分析。采用 K-S 检验对有效数据进行正态性检验, 对符合正态分布的数据进行  $t$  检验; 对不符合正态分布的数据, 采用非参数秩和检验。采用 SPSS 描述统计功能, 计算血氨数据的  $P_{2.5}$ 、 $P_5$ 、 $P_{50}$ 、 $P_{95}$  和  $P_{97.5}$  百分位数, 以单侧第 95 百分位数 ( $P_{95}$ ) 作为参考区间的上限。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**1.5 参考区间验证** 随机抽取男女各 20 例体检者做血氨检测, 计算  $R$  值。  $R = \text{测定结果在参考区间内的例数} / \text{总测定例数} \times 100\%$ 。如 20 例参考个体中不

\* 基金项目: 四川省医学科研青年创新课题 (Q18026)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 839373273@qq.com。

本文引用格式: 钟丽, 黄华翠. 新都地区成人血氨测定参考区间的建立[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 85-87.

超过 2 例检查结果落在所验证的参考区间外(即  $R \geq 90\%$ ),则可基本认为该参考区间适用;如果有 3 例及以上的观测值落在参考区间外,则证明该参考区间不适用。

## 2 结 果

**2.1 离群值判断** 对所得的数据使用 Dixon 法剔除离群值,将各项目数据分男、女升序排列,疑似离群值与相邻值的差值(D)与数据全距(R)之比  $D/R \geq 1/3$  则判断为离群值。所有检测对象的血氨检测结果按男、女按数值升序排列后,计算 D/R 值均小于 1/3,故保留所有检测数据。

**2.2 不同性别血氨检测结果比较** 经检验,血氨数据为非正态分布。不同性别间血氨检测结果差异有统计学意义( $Z = -7.946, P < 0.05$ )。故建议分别建立男性和女性血氨的参考区间。见表 1。

表 1 不同性别血氨检测结果比较( $\mu\text{mol/L}$ )

性别	n	$P_{25}$	$P_{50}$	$P_{75}$
男	200	36.3	43.0	52.0
女	202	29.0	36.0	42.0

注:男女间血氨检测结果差异有统计学意义( $Z = -7.946, P < 0.05$ )。

**2.3 不同年龄段血氨检测结果比** 各性别不同年龄段间血氨水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。故无需依据年龄分别建立血氨指标的参考区间。见表 2。

表 2 不同年龄段血氨检测结果比较

年龄	男		女	
	n	秩均值( $\mu\text{mol/L}$ )	n	秩均值( $\mu\text{mol/L}$ )
18~20 岁	4	60.5	7	109.5
21~30 岁	34	103.2	63	100.0
31~40 岁	39	89.8	33	79.9
41~50 岁	35	106.1	28	103.6
51~60 岁	35	115.3	34	103.7
61~70 岁	28	88.6	21	120.4
71~80 岁	19	101.2	12	120.5
81~90 岁	6	114.9	4	126.9
P	0.252		0.259	

**2.4 健康成人血氨的参考区间** 健康成人的血氨检测结果的分布在统计学上存在性别差异,但不存在年龄差异,故建立不同性别参考区间。取单侧 95% 建立各项的参考区间,健康成年男性血氨参考区间为  $0 \sim 65.0 \mu\text{mol/L}$ ,健康成年女性血氨参考区间为  $0 \sim 52.0 \mu\text{mol/L}$ 。见表 3。

**2.5 验证生物参考区间** 随机抽取男女各 20 例体检者检测血氨值,检测结果均在自建参考区间内,即检测结果落在本研究参考区间外的个数为 0 例( $R \geq 90\%$ )。

表 3 成人血氨参考区间( $\mu\text{mol/L}$ )

性别	$P_{2.5}$	$P_5$	$P_{50}$	$P_{95}$	$P_{97.5}$
男	25.1	29.0	43.0	65.0	70.9
女	20.0	22.0	36.0	52.0	54.9

## 3 讨 论

氨是人体内氨基酸代谢的主要产物,成人每天产生大约 1 000 mmol 的氨,主要在肠道吸收,一部分氨在生物合成中被重新利用,在肝脏通过鸟氨酸循环转化为尿素由肾脏排出<sup>[4]</sup>,其余部分对机体没有作用甚至具有神经毒性<sup>[5]</sup>。血氨的检测广泛用于肝脏疾病、小儿先天性高血氨血症等疾病的诊断、鉴别诊断及治疗中<sup>[6]</sup>。大量临床研究数据表明,高氨血症能活化肝星状细胞和导致肌肉萎缩的发生<sup>[7-8]</sup>,是肝硬化患者的独立危险因素,与肝性脑病的发生密切相关<sup>[9]</sup>。除肝源性疾病外,血氨增高还常见于消化道出血及危重患者,大量脏器出血、大量输血、低钾血症、肾脏病变等患者,血氨增高会抑制神经系统的功能,引起昏迷,不利于患者的预后恢复<sup>[10]</sup>。目前高血氨的研究仍在继续,可能其危害仍未完全发现。生物参考区间是临床判断健康与否的标准,适宜的生物参考区间对疾病的预防、诊断、疗效及预后都有重要的指导意义。临床各实验室使用检测方法、仪器、试剂、环境等不同,加之生物属性本身存在个体差异,故建立适合本地区人群的参考区间尤为重要。本实验室通过对 402 例健康人群的血液进行血氨检测,建立本地区男性成人 18~86 岁血氨的参考区间为  $0 \sim 65.0 \mu\text{mol/L}$ ,女性成人 18~93 岁血氨的参考区间为  $0 \sim 52.0 \mu\text{mol/L}$ ,并通过了实验室内参考区间验证。在得到实验室参考区间的基础上,联系医务科,与临床各科室老师共同商讨确立了适合本地区的血氨危急值。

参考区间的适用性取决于实验室检验结果与建立参考区间结果的可比性和服务人群的适用性<sup>[11]</sup>。直接引用试剂说明书的参考范围,势必会影响医生对疾病的准确判断,建立本地区血氨的参考区间十分重要和必要,建议每个实验室应根据自己的检测系统和本地区人群特性,建立适合本地区人群的参考区间。

## 参考文献

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则(ISO 15189:2007):CNAS-CL02:2008[S]. 北京:中国标准出版社,2008.
- [2] 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.
- [3] FUENTES-ARDERIU X, MAS-SERRA R, ALUMA-TRULLAS 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.

- [4] HAWORT-KAWECKA A M, KAWECKI G P, DULA-WA J. Hyperammonemia type II as an example of urea cycle elisoder[J]. Wiad Lek, 2006, 59(7/8): 512-515.
- [5] 江利冰, 李瑞杰, 张斌, 等. 2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 263-266.
- [6] IWASA M, SUGIMOTO R, MIFUJI-MOROKA R, et al. Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients[J]. Matab Brain Dis, 2016, 31(5): 1151-1156.
- [7] JALAN R, de CHIARA F, BALASUBRAMANIYAN V, et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension[J]. J Hepatol, 2016, 64(4): 823-833.
- [8] LATTANZI B, D'AMBROSIO D, MERLI M. Hepatic en-
- cephalopathy and sarcopeny: two faces of the same metabolic alteration[J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(1): 125-130.
- [9] THOMSEN K L, MACNAUGHTAN J, TRITTO G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy[J]. PLoS One, 2016, 11: e0146076.
- [10] BAKER L, LANZ B, ANDREOLA F, et al. New technologies-new insights into the pathogenesis of hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(6): 1259-1267.
- [11] 周涛, 马润, 王玉明, 等. 25 个常规生化检验项目的参考区间验证[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(9): 1253-1255.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-10-15)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 01. 025

## 青少年肥胖非酒精性脂肪肝患者血清外泌体源性 miRNA 表达谱的初步研究\*

章建伟, 吴若雅, 潘海滔

浙江省绍兴市妇幼保健院儿保科, 浙江绍兴 312000

**摘要:**目的 分析非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 与单纯肥胖对照者血清外泌体微小 RNA (miRNA) 表达谱的差异, 为筛选外泌体源性 miRNA 作为 NAFLD 早期诊断标记物提供依据。方法 选择 5 例 NAFLD 患者 (NAFLD 组) 和 5 例单纯肥胖患者 (对照组), 采集外周血血清, 使用高通量测序方法测定外泌体源性 miRNA 表达谱, 并通过实时荧光定量 PCR 验证部分差异性表达的 miRNA, 预测靶基因及功能分析。结果 NAFLD 组与对照组相比差异表达的外泌体源性 miRNA 共 30 种 ( $P < 0.05$ ), 当比值  $> 2$  且  $P < 0.05$  的差异性 miRNA 有 9 种, 其中 5 种表达上调 (miR-122-5p, miR-3591-3p, miR-335-5p, let-7g-3p 和 miR-27a-5p), 4 种表达下调 (miR-6753-3p, miR-129-2-3p, miR-6760-5p, miR-6516); 对 miR-122-5p, miR-335-5p, miR-27a-5p 进行实时荧光定量 PCR, 结果与测序结果一致。差异表达 miRNA 的功能分析结果提示涉及葡萄糖稳态、脂质代谢、肝脏发育等。结论 NAFLD 组血清外泌体源性 miRNA 表达谱与对照组有明显差异, miR-122-5p, miR-335-5p, miR-27a-5p 可能参与了 NAFLD 的发病机制, 可以作为 NAFLD 早期诊断的标记物。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; 外泌体; microRNA; 高通量测序

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)01-0087-04

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 为除饮酒和其他病理因素外引起过多脂肪在肝脏堆积导致的慢性疾病, 是常见的慢性肝病<sup>[1]</sup>, 容易发生在肥胖患者中, 可增加心血管病的发生率<sup>[2]</sup>。据报道, 65%~85% 的肥胖患者易发生 NAFLD<sup>[3]</sup>, 其机制尚未完全了解。近年来, 研究发现外泌体微小 RNA (miRNA) 在 NAFLD 发病机制中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。外泌体是一种运载 miRNAs 等重要分子的微小囊泡, 发挥细胞间联络作用。肝脏细胞, 尤其是肝细胞和胆管上皮细胞, 既可释放外泌体, 又是肝脏内源性外泌体和其他器官细胞来源的外泌体作用的靶细胞。miRNAs 为非编码单链

RNA 分子, 参与脂肪细胞分化、肝脏脂肪酸和胆固醇代谢、胰岛素抵抗、线粒体损伤等过程的调节。有研究发现小鼠脂肪组织巨噬细胞的外泌体 miRNAs 可以增加胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。另一项研究也表明外泌体 miRNAs 可作为病毒性肝炎、酒精性脂肪肝、NAFLD 和肝细胞癌的潜在生物标记物, 外泌体 miRNAs 或蛋白的表达随着 NAFLD 的进展改变<sup>[6]</sup>。因此监测外泌体 miRNAs 对探索 NAFLD 的发病机制具有重要意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 经绍兴市妇幼保健院伦理委员会批

\* 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2018KY843)。

本文引用格式: 章建伟, 吴若雅, 潘海滔. 青少年肥胖非酒精性脂肪肝患者血清外泌体源性 miRNA 表达谱的初步研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 87-90.