

# 铜蓝蛋白参考区间的建立与确认

吴文清(复旦大学附属华山医院检验科,上海 200040)

**【摘要】 目的** 建立并确认适合本实验室的 BNII 全自动特种蛋白分析仪铜蓝蛋白(CER)参考区间。**方法** 选择男女健康者各 10 例对厂商参考区间进行验证;选择男女健康者 720 例建立本实验室 BNII 全自动特种蛋白分析仪 CER 参考区间;以 86 例 Wilson 病确诊患者进行自建参考区间确认。CER 检测系统为 BNII 全自动特种蛋白分析仪及配套试剂(免疫散射比浊法)。**结果** 健康者血清 CER 水平的年龄及性别差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),86 例 Wilson 病患者检测结果均符合自建参考区间。**结论** 本地区健康者 CER 水平不受年龄、性别的影响,自建参考区间范围相对厂商提供的参考区间范围更窄,更适用于本地区人群。

**【关键词】** 铜蓝蛋白; 参考区间; Wilson 病; 免疫散射比浊法

**DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.12.024** 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)12-1535-02

**Establishment and validation of ceruloplasmin reference range** WU Wen-qing (Center of Laboratory Medicine, Huashan Hospital, Fudan University Medical College, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】 Objective** To establish and validate the reference range of ceruloplasmin(CER) in this laboratory.

**Methods** BNII analyzer and integrated reagents were used measure concentration of CER. 20 health adults were analyzed to validate the reference intervals provided by manufactory. 720 cases of healthy adults were analyzed to construct reference range. 86 Wilson disease patients were analyzed to validate the constructed reference range. **Results** There was no significant difference of CER level between different age and gender groups ( $P > 0.05$ ). The results of 86 Wilson disease patients were all accord with the new reference range. **Conclusion** Racial difference could be an important physiologic characteristic which might impact CER level. Reference intervals of CER should be established according to race.

**【Key words】** ceruloplasmin; reference range; Wilson disease; immune nephelometry

铜蓝蛋白(CER)主要由肝脏合成,急性时相反应(如感染、创伤和肿瘤)可导致外周血 CER 水平升高,CER 水平降低多见于原发性或继发性 CER 合成缺乏、遗传性铜吸收不良或营养性铜缺乏<sup>[1-2]</sup>。目前本实验室使用西门子 BNII 型全自动特种蛋白分析仪及配套试剂测定 CER,使用的参考区间为厂商提供的德国健康者 CER 参考区间(0.2~0.6 g/L)。本研究根据美国病理家协会(CAP)对实验室质量管理的要求和实验室认可的要求<sup>[3-4]</sup>,对厂商提供的参考区间进行验证,旨在分析该参考范围的适用性,并建立适合本实验室的参考范围。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年于本院体检健康者 740 例,年龄 18~75 岁,平均 40 岁,男女各 370 例,无脏器系统疾病,各实验室指标检测均正常,成年女性无口服避孕药史。同期于本院确诊的 Wilson 病患者 86 例,年龄 19~52 岁,平均 27 岁。随机选择男女健康者各 10 例用于确认参考区间;其余 720 例健康者分为男性组和女性组,各性别组分别按年龄均分为(18~<41)岁组、(41~<61)岁组、(61~75)岁组。

**1.2 方法** 采用 BD 公司真空采血管采集受试对象空腹静脉血 3 mL,分离血清后立即 -20℃ 冻存,待检测时统一融解后参照实验室标准操作规程采用 BNII 型全自动特种蛋白仪及配套试剂(德国西门子)进行 CER 检测<sup>[5]</sup>。CER 检测试剂批号:155211,有效期:2014 年 4 月 3 日;Protein Standar SL 标准品批号:83693,有效期:2013 年 6 月 11 日。标本检测前试剂和标准品均室温平衡 15 min 以上,仪器定标通过后检测质控品

[以美国伯乐公司 Liuichek Immunology Control 作为质控品,CER 低值(0.166 g/L)质控品批号:52431,有效期:2013 年 7 月 31 日;CER 高值质控批号:2433,有效期:2013 年 7 月 31 日];确认质控品检测结果在控后,对标本进行检测。检测顺序为 20 份厂商参考区间验证用血清标本、720 份建立参考区间用血清标本、86 份自建参考区间确认用 Wilson 病患者血清标本。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS10.0 软件进行数据分析;计算 20 份厂商参考区间验证用血清标本中,检测值在该参考区间的参考个体数占总的参考个体数的比值,比值大于或等于 90%时判为厂商参考区间适用于本实验室<sup>[6]</sup>;自建参考区间计算方法参照文献<sup>[7]</sup>;计量资料组间比较采用方差分析;采用非参数检验方法对各组标本测定结果进行正态性检验。

## 2 结果

**2.1 厂商参考区间的验证** 20 份厂商参考区间验证用标本 CER 检测结果范围为 0.165~0.329 g/L,共 14 份标本检测结果在厂商参考区间范围内,与总的参考个体数的比值为 70%(14/20),小于 90%的允许范围,说明厂商参考区间不能直接引用,需建立适合本实验室的参考区间。

**2.2 CER 参考区间的建立** 各性别及年龄组 CER 检测结果见表 1,其中相同性别不同年龄组 CER 检测结果比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),男、女性 CER 检测结果整体比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );将男、女性别组检测结果合并,非参数检验显示  $P > 0.05$ ,检测结果呈正态分布;计算所有 720 例

标本检测结果,均值为 0.229 g/L,变异系数为 0.170 g/L,标准差为 0.039 g/L,自建 CER 的 95% 参考区间(均值±1.96 标准差)为 0.15~0.30 g/L。

**2.3 自建参考区间的确认** 86 例 Wilson 病患者 CER 检测范围为 0.020~0.110 g/L,均值、变异系数、标准差分别为 0.043、0.168、0.007 g/L;86 例 Wilson 病患者 CER 浓度分布为:(0.02~0.04)g/L 52 例、(>0.04~0.06)g/L 23 例、(>0.06~0.08)g/L 6 例、(>0.08~0.10)g/L 3 例、(>0.10~0.11)g/L 2 例。

表 1 各年龄组不同性别受试对象 CER 检测结果(g/L)

年龄(岁)	男		女	
	n	CER	n	CER
18~<41	120	0.233 <sup>#</sup>	120	0.231 <sup>#</sup>
41~<61	120	0.230 <sup>#</sup>	120	0.228 <sup>#</sup>
61~75	120	0.227 <sup>#</sup>	120	0.227 <sup>#</sup>
合计	360	0.230 <sup>*△</sup>	360	0.228 <sup>*</sup>

注:相同性别不同年龄组间比较,<sup>#</sup> $P>0.05$ ;<sup>\*</sup>表示男、女性 CER 整体检测结果的均值;与女性整体检测结果比较,<sup>△</sup> $P>0.05$ 。

### 3 讨论

**3.1 自建参考区间的意义** 几乎所有的进口试剂说明书都会提示每个实验室应建立自己的参考区间,但目前能够按要求自建参考区间的实验室很少,多数为直接引用厂商提供的参考区间。本研究首先对厂商提供的 CER 参考区间进行验证,结果发现 20 例健康者中,仅 70% 检测结果在该参考区间内,不满足 90% 的评判标准。因此,厂商提供的参考区间不适用于本实验室。一般而言,CER 水平存在性别、年龄等生物学变化,但国内外资料<sup>[8-9]</sup>和本研究结果显示,性别、年龄所致 CER 水平变化较小,故本研究按人群整体建立了参考区间,未考虑性别及年龄因素。由于 CER 水平升高及降低都具有一定的临床诊断意义,故以 95% 置信区间建立参考区间,结果显示,本实验室 CER 成年人参考区间为 0.15~0.30 g/L,就范围而言,小于厂商提供的德国健康者参考区间(0.2~0.6 g/L),考虑可能与不同地区生态环境、社会经济、人群种族及试验方法等存在差异有关。本研究显示,86 例 Wilson 病确诊患者 CER 检测结果均小于自建参考区间的低值(0.15 g/L),可以认为自建参考区间对于临床诊断更为合理。由此可见,每个实验室必须建立自己的参考区间,使检测指标在临床中的应用更为合理、科学。

**3.2 CER 检测临床意义** CER 缺乏最常见于 Wilson 病。Wilson 病为常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病,易导致肝硬化和以基底节为主的脑部变性疾病,其诊断主要依赖于患者临床症状及实验室诊断,其中实验室诊断指标包括:血清总铜及 CER 水平降低,游离铜水平升高,尿铜排泄增加。血清铜检测主要采用原子吸收光谱法,方法复杂且诊断价值不如 CER,因此 CER 检测对于 Wilson 病的诊断更为重要。与厂商提供的 CER 参考区间相比,本研究建立的参考区间更接近于 CER 临床决定水平( $<0.1$  g/L)<sup>[1]</sup>。

综上所述,本研究初步建立了适合本实验室的 CER 参考区间,并经过了 Wilson 病确诊患者的确认,结合临床应用效果,笔者认为自建参考区间更符合本地区人群实际情况,能为临床诊断提供更加准确的依据。

### 参考文献

- [1] Johnson AM, Rohlf EM, Silverman LM. Tietz Textbook of Clinical Chemistry[M]. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 1999:477-540.
- [2] Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics[M]. Frankfurt, German: TH Books Verlagsgesellschaft, 1998.
- [3] College of American Pathologists. Clinical Immunology Check List[Z]. Washington, USA: CAP, 2006.
- [4] 丛玉隆,冯仁丰,陈晓东. 临床实验室管理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004.
- [5] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997.
- [6] 毕波,吕元. 定量检测方法学性能验证的系统设计[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(2): 143-145.
- [7] 冯仁丰. 临床检验质量与管理技术基础[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2008.
- [8] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998:955-957.
- [9] Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics Use and Assessment of Clinical Laboratory Results[M]. Washington, USA: Amer Assn for Clinical Chemistry, 2004:1077-1080.

(收稿日期:2012-12-21 修回日期:2013-02-12)

## 统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。