

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.22.024

个性化参考区间的现状与未来展望*

杨玲玲^{1,2}综述,杨大千^{1,2△}审校1. 浙江中医药大学医学技术与信息工程学院,浙江杭州 310053;2. 浙江大学
医学院附属第一医院检验科,浙江杭州 310003

摘要:参考区间(RIs)是临床解释检验结果、判断健康状态的重要依据。基于人群的 RIs(popRIs)存在个体间差异大、范围更新慢等不足,提供个性化 RIs(prRIs)作为补充,可避免性别、年龄等影响。该文介绍 popRIs 与临床决策值(CDLs)的差异;比较 prRIs 和 popRIs 的优缺点;阐述了 prRIs 的计算模型,包括数据质量评估、稳态设定点(HSP)计算、参考变化值(RCV)、受试者内生物学变异(CV₁)和个体内生物学变异(CV_p)计算方法;分析实施 prRIs 的可行性和关键干扰因素及其规避策略,概述 prRIs 在血常规、生化、免疫检测中的应用进展。但是,prRIs 仍然面临挑战,包括对历史数据和信息系统的依赖、稳态假设的有效性、数据质量控制、CV₁和 CV_p估计的准确性及生理节律变化的影响等。prRIs 是基于个体的生理和病理特征的动态评估工具,实现其动态计算并整合到检验报告,将为临床提供更精准的服务。

关键词:参考区间; 个性化参考区间; 生物学变异; 大数据; 临床决策值**中图分类号:**R446.1;R195.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)22-3157-07

Status quo and future prospects of personalized reference intervals*

YANG Lingling^{1,2}, YANG Dagan^{1,2△}

1. School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China

Abstract: Reference intervals (RIs) are the important basis for clinical interpretation of test results and judgment of health status. Population-based RIs (popRIs) have the shortcomings such as large individual differences and slow range updates. Providing personalized RIs (prRIs) as a supplement can avoid the influence of gender, age, etc. This article introduces the differences between popRIs and clinical decision limits (CDLs), compares the advantages and disadvantages of prRIs versus popRIs. It elaborates the calculation models for prRIs, including data quality assessment, homeostatic set point (HSP) calculation, reference change values (RCV), within-subject biological variation (CV₁) and within-person biological variation (CV_p) calculation method. The feasibility of implementing prRIs, key interfering factors and their mitigation strategies are analyzed. The application progress of prRIs in routine blood tests, biochemistry and immunology are overviewed. However, prRIs still face challenges, including the reliance on historical data and information systems, validity of steady-state assumptions, data quality control, accuracy of CV₁ and CV_p estimates, and the impact of physiological rhythm variations. prRIs is a dynamic assessment tool based on individual physiological and pathological characteristics, achieving the dynamic calculation of prRIs and integrating them into laboratory reports will provide more precise services for clinic.

Key words: reference intervals; personalized reference intervals; biological variation; big data; clinical decision value

参考区间(RIs)是健康评估、临床决策的重要依据,也是分析和解释结果的基本尺度和标准^[1]。当前,常采用基于人群的 RIs(popRIs),通常是参考值分布的中间 95%,用于判断检验结果是否正常。但是,一些项目 popRIs 的个体间差异大,不适用于所有人

群,如糖类抗原 19-9、血小板计数、尿酸、铁蛋白的 popRIs 范围宽,且未依据性别和年龄分组。另外, popRIs 需要多中心、大人群的健康者数据来建立 RIs^[2-3],一般范围的更新较慢,如 WS/T 405、WS/T 404.1-10。ISO15189:2022 要求制定并定期审查反映

* 基金项目:国家重点研发计划项目课题(2022YFC3602302)。

△ 通信作者, E-mail: yangdagan@zju.edu.cn。

引用格式:杨玲玲,杨大千. 个性化参考区间的现状与未来展望[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(22): 3157-3163.

服务人群的 RIs^[4],但实验室使用的大多数 RIs 来自卫生行业标准、教科书、仪器或试剂制造商提供的文件,由于检测方法、所属区域人群及生活习惯的差异,采用的 RIs 可能并不适用该实验室。

为弥补 popRIs 的不足,提出了个性化 RIs (prRIs),这是基于个体的生理和病理特征以及遗传背景等因素,利用个体历史数据和生物学变异(BV)计算的 RIs^[5-6]。20 世纪 70 年代初,开始关于稳态设定点(HSP)周围个体检验结果变异的研究,特别是 HARRIS 提出的 BV^[7]和参考数据^[8]的概念。2004 年,QUERALTÓ^[9]通过复杂统计推导出“个体内参考区间”的模型,2021 年 COŞKUN 等^[10]利用个人稳态情况下的先前测量结果推导出 prRIs 的计算公式,并在血液、生化、免疫等检验项目中得到应用^[11-13]。随着人工智能(AI)、检验大数据的发展,疾病的诊断和治疗可进行个体化处理,在实验室信息系统(LIS)中自动计算 prRIs^[2],将避免性别、年龄等因素的影响,为临床提供个性化判断标准,辅助临床进行医疗决策。

1 RIs 与临床决策值(CDLs)的比较

检验数据为临床提供 70%~80% 的诊断、治疗及疗效评估信息。临床决策过程主要依据 RIs 和 CDLs^[14]。RIs 判断检测结果是否异常,依据 CLSI EP28-A3c^[1]或 WS/T 402-2024^[15]建立。CDLs 与不良临床结果显著增高的风险相关,或可诊断特定疾病的存在,需要有效的临床干预措施,目前仍缺乏标准的建立方法^[16]。按临床决策目的,CDLs 主要包括诊

断截点值和危急值,其中,诊断截点值是用于诊断的阈值,而危急值是实施临床干预的数值。RIs 与 CDLs 的异同点见表 1。对临床来说 CDLs 更重要,CDLs 可能是 RIs 的 N 倍,如果结果触发 CDLs,该个体已患某种疾病或病情发生变化,发生不良临床结局的风险会显著升高^[17],应采取有效的干预措施。

总之,RIs 与 CDLs 是容易混淆的 2 个不同概念,在临床上有不同的应用场景和价值。设置 CDLs 比建立 RIs 更复杂,需要更多数据资源、对被测项目的水平和临床环境进行详细分析。RIs 用于判断健康状况、监测病情变化及辅助诊断疾病;CDLs 是对特定疾病的诊疗,患者指标超出 CDLs 则意味着病情需要进行临床处理。

2 popRIs 与 prRIs 的比较

建立 popRIs 包括直接法和间接法^[1,15],使用相同的参考标准在不同医疗机构和地区之间保持一致,如卫生行业标准公布成人和儿童的常用项目 RIs^[18]。基于有限时间内一组个体单次检测结果建立的 popRIs,并不能准确地反映不同分析物水平/活性的动态变化^[19]。prRIs 是基于个体的历史检测数据结合 BV^[20]和分析变异(CV_A)建立的适用于个人的独特的 RIs^[5,19]。RIs 按人群适用性可分为 popRIs 和 prRIs,其优缺点比较见表 2。prRIs 将避免按性别、年龄、种族等对个人进行分组的需要,使临床诊疗得到个性化处理。广义上,基于性别、年龄、特定人群的 RIs,也是 prRIs 的另一种展示形式。

表 1 RIs 与 CDLs 的异同点

项目	RIs	CDLs
基本定义	健康人群中的 95% 个体的测量值分布	明确提示某种疾病或风险存在或不存在的检测数值
数据来源	健康人群,未受影响的种群的一种生物学特征	临床人群,关于临床状况的决定 ^[14]
制定依据	CLSI EP28-A3c ^[1] 或 WS/T 402-2024 ^[15] ,包括直接法和间接法建立 RIs	临床结果研究(如前瞻性队列研究、Meta 分析)、指南和对照值、受试者工作特征曲线、预测值 ^[16]
影响因素	受多种生物和社会因素影响,如年龄、性别、种族、地理位置等,还受检验方法和技术影响 ^[1]	主要受疾病特性和病理生理过程影响,也考虑治疗目标、药物不良反应等因素 ^[14]
主要用途	提供基准来解释检验结果,用于判断健康状况,识别潜在健康问题 ^[1,15]	提供临床决策的指南,用于判断疾病存在与否、治疗效果或病情进展 ^[16]
更新频率	较少更新,依赖于新的流行病学研究和标准化工作	更新频繁,依赖于新的临床研究和实践指南

表 2 popRIs 和 prRIs 的优缺点

项目	popRIs	prRIs
应用目的	提供一个通用的基准,解释大多数患者的检验结果,评估个体是否处于正常范围内	提供个性化的健康评估标准,支持精准医疗,制订个性化的预防和治疗方案 ^[5]
数据来源及技术	基于健康人群的横断面或纵向研究的统计数据,包括直接法和间接法建立 RIs ^[1,15]	基于个体的历史数据、基因信息、生活习惯,利用大数据、机器学习等技术构建 ^[2]
数据需求	需要相对较少的数据,数据获取相对容易。计算模型较为简单,易于理解 and 应用 ^[21]	需要大量的高质量纵向数据,依赖于长期跟踪和多源数据整合。模型复杂,涉及多变量分析 ^[5,19]

续表 2 popRIs 和 prRIs 的优缺点

项目	popRIs	prRIs
适用场景	适用于一般人群的健康筛查和初步评估,对于特殊群体可能不够准确 ^[3]	适合用于慢性病管理、治疗效果监测、个体化医疗,以及需要进行精确评估的患者
动态调整	通常是静态的,更新频率较低。不随时间变化而自动调整	根据个体的生活方式变化、环境暴露等因素进行动态更新 ^[19]
隐私问题	涉及的数据量相对较小,隐私风险较低	收集和处理个人健康信息,需严格遵守法律法规,确保用户隐私
成本效益	实施成本较低,适合大规模推广应用	初期投资较高,需改造信息系统及运营成本
主要优点	提供广泛的适用标准,几乎适用于所有实验室测量数据,受生物节律影响不大	针对个体独特性和动态变化,在信息系统中实现,提高诊断的准确性
主要缺点	按性别、年龄和种族对个人进行分组,忽略个体差异,不适用特定疾病状态或特殊人群	需要足够数量的先前检测结果数据,且受生物节律影响较大的数据不能使用该计算模型 ^[19]

当前实验室主要采用 popRIs,是否适用 prRIs 主要与检验项目的个性指数(II)和参考范围指数(RR_i)有关。II 是用来量化个体的检测结果相对于参考人群的变异性^[5,10,13,19,22],计算公式:

$$II = \frac{CV_1}{CV_G} \quad (1)$$

受试者内生物学变异(CV₁)、受试者间生物学变异(CV_G)的单位都是%。当 II>1.4 时,popRIs 对结果解释很有用^[23]。依据欧洲临床化学和实验室医学联合会(EFLM)公布的 BV 数据库,大多数检测项目的 II<0.6,建议采用 prRIs。RR_i 是 prRIs 范围与 popRIs 范围的比值^[5,10,11,13],计算公式:

$$RR_i = \frac{\text{prRIs}(UL-LL)}{\text{popRIs}(UL-LL)} \quad (2)$$

其中 UL 是 RIs 上限,LL 是 RIs 下限。当检验项目 RR_i<1.0,表明在解释个体的检验结果时使用 popRIs 存在一定的局限性。

总之,prRIs 作为 popRIs 的补充,围绕个体独特的 HSP 波动,这种 BV 加 CV_A 的波动一般比 popRIs 的范围窄。当个体间差异大时(II<0.6 或 RR_i<1.0),需进行慢病管理、疗效监测时宜采用 prRIs。prRIs 基于个人的历史数据,可提高早期诊断率并及时开展预防和临床治疗,改善患者预后,实现个性化的结果解释。

3 prRIs 计算模型

人体新陈代谢是一个动态过程,受内部和外部环境的影响。BV 是人体体液物质围绕体内环境稳定调节点的自然波动过程,包括日、月、季节等时间变异,包括性别、年龄、种族等人群变异,包括饮食、运动、精神等生理变异^[24]。欧洲生物学变异研究(EuBIVAS)工作小组进行 BV 数据的相关荟萃分析^[25],提供可靠的 CV₁ 和 CV_G^[26]。prRIs 使用个体之前稳态情况下获得的检测结果以及 BV 参数和 CV_A 来计算^[19]。prRIs 由 HSP 和围绕该设定点的变异性(TV_{set})组成,基于历史数据的量采用不同的统计模型来计算。

3.1 数据质量评估 用于计算 prRIs 的数据,不应

使用 popRIs 或 CDLs 以外的结果数据。异常值或极值将会使 HSP 显著改变,推荐使用 Dixon Q 检验来检测离群值^[27]。prRIs 算法基于稳态模型,要求个体处于稳态,分析因素(如试剂偏差)、生理因素(例如季节性变化)以及病理因素(与疾病相关的因素)可导致测量数据呈现出某种趋势。在剔除异常值后,应当判断数据是否有增长或下降的趋势。趋势分析可采用线性回归、分段线性回归以及非参数等多种统计模型来分析^[28]。如果有明显趋势则应丢弃这些数据,并且评估该趋势是否与疾病相关,如果没有其他可用数据将不能推导出 prRIs^[5]。

3.2 HSP 计算 HSP 是指生物体为了维持内部环境稳定而试图保持的特定数值或范围,假设每种分析物的水平围绕其 HSP 波动,这种变化被称为固有生物学变异,如果个体处于稳态,则可通过个体先前测试结果的平均值或中位数来计算 HSP^[5,11,19,29],如公式(3)所示:

$$HSP = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n} \quad (3)$$

其中 X_n 为测试结果,n 为计算 HSP 包含的数据总数。

3.3 prRIs 的计算模型 为了确定 prRIs 的宽度,须计算 HSP 周围的总变化 TV_{set}(%),可以使用公式(4)来计算 prRIs 的范围^[5,11,29-30]:

$$\text{prRIs} = HSP \pm TV_{\text{set}} \quad (4)$$

3.3.1 基于 CV₁ 计算 prRIs 当患者历史检测结果 3 ≤ n ≤ 5 时,可以用基于受试者内 CV₁ 计算 prRIs^[29]。CV₁ 代表一组个体测量结果在 HSP 周围的平均波动,是随机变异的,并在统计学上具有正态分布的特征。prRIs 的极限是 TV_{set} 的 UL 和 LL,使用 CV₁ 值来表示 BV 参数,方程式如下^[5,10]:

$$TV_{\text{set}} = Z \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n} (CV_1^2 + CV_A^2)} \quad (5)$$

$$\text{prRIs} = HSP \pm Z \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n} (CV_1^2 + CV_A^2)} \quad (6)$$

其中 Z 是一个表值,为 95% 的概率(双侧变化)

的正态分布设置值($Z=1.96$), CV_1 被认为符合正态分布特征,所以在公式(5)中使用了 Z 分数, Z 值可用于双侧或单侧设置。

3.3.2 基于个体内生物学变异(CV_P)计算 prRIs

当患者先前测试结果 $n \geq 5$ 时,可以用基于个体内 BV 计算 prRIs。个体内的 BV 用 CV_P 表示,单位为%,是基于个体在稳态条件下先前的测试结果计算出来的,得出该值需要相对较多的测试数据,用于计算 HSP 和方差的测试结果属于 t 分布,而非正态分布。用公式(7)计算 CV_P :

$$CV_P = \sqrt{CV_T^2 - CV_A^2} \quad (7)$$

总变异(CV_T)由多次测量数据计算出。

故 TV_{set} 可由 CV_P 推导出,使用 CV_P 值来表示 BV 参数计算 prRIs 如下所示^[5,11]:

$$TV_{set} = t_{(1-\alpha/2)} \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n} (CV_P^2 + CV_A^2)} \quad (8)$$

$$prRIs = HSP \pm t_{(1-\alpha/2)} \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n} (CV_P^2 + CV_A^2)} \quad (9)$$

其中 CV_P 为个体内生物学变异, CV_A 为分析变异, $t_{(1-\alpha/2)}$ 为 $n-1$ 自由度的 t 表值,可以应用双侧 $(1-\alpha/2)$ 或单侧 $(1-\alpha)$ 设置的 t 值。

3.4 参考变化值(RCV) RIs 和 CDLs 通常被用作疾病诊断的工具,当长期监测患者时,连续测量结果之间的差异至关重要^[31]。在评估连续测量之间的差异时,需结合 RCV 进行解释^[32]。prRIs 和 RCV 用于患者的检测结果时相互补充,RCV 强调结果的解释是基于同一个体单次测定结果与前一次结果的比较,连续测量结果之间的最小显著差异被定义为 RCV,可由公式(10)计算^[29,33]:

$$RVC = Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{CV_A^2 + CV_1^2} \quad (10)$$

RCV 是 CV_A 和受试者内(或个体内)BV 的高斯组合^[11],BV 参数可以从受试者内(或个体内)推导出来。如果连续测量结果之间的差异低于 RCV,则变化在预期范围内。在数学模型上,RCV 类似于 TV_{set} 。如公式(5)所示,若 $n=1$,则 $RCV = TV_{set}$ ^[10]。若使用单次测量计算 HSP 的 TV_{set} ,会比实际水平高出 41%。

RØYS 等^[34]开发了一种新的方法,利用 LIS 患者序列结果计算间接 RCV,克服传统 RCV 计算中不包括分析前变异和分析变异,更接近实际结果,该计算公式如下:

$$RCV = \exp(\pm Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{\ln(CV_T^2 + 1)}) - 1 \quad (11)$$

3.5 prRIs 的可行性 prRIs 的计算数据包括历史结果、BV 数据和 CV_A ,实验室均可获取。从 LIS 获取一定数量的患者处于稳态时的历史数据,BV 可以从 EFLM 数据库查询, CV_A 采用实验室累积的长期室内质控数据。LIS 可以在结果审核时,按公式(3)至(9)计算检验项目的 prRIs,临床查询结果时显示 prRIs,

以辅助临床决策。本文作者所在单位已在 LIS 中设置动态计算 prRIs,有较多文献进行 prRIs 计算和验证^[11,13,35-36],常见检验项目可推导出 prRIs。

3.6 prRIs 的干扰因素及应对策略 影响实验室检测结果的因素众多,除了个体的健康状况和目标疾病状态外,还包括年龄、性别、种族、生理周期、生活方式、应激状态、联合用药、近期急性疾病、分析前及分析中变异等^[13,37]。这些因素可能影响 HSP,也可能影响其围绕 HSP 波动的幅度。减少 prRIs 干扰因素的主要策略有:(1)所需的历史数据应尽可能来自个体处于相对“稳态”的时期,宜排除急性疾病期、近期有重大应激事件、更换重要药物、生活方式剧变等时期的结果;(2)标准化分析前的流程,保证分析方法的连续性与可比性,足够的数据点可更准确地估计 HSP 和 CV_P ;(3)解读 prRIs 时,应考虑干扰因素影响,任何落在 prRIs 之外的结果,应结合患者当前的临床状况、病史、近期生活及用药变化等信息进行综合分析;(4)动态观察测量结果时可用 RCV 评估,对于落在 prRIs 边界附近或轻微超出的结果,以及临床怀疑有变化但结果仍在 prRIs 内的情况,可连续监测并计算 RCV,RCV 对 HSP 的绝对位置漂移不那么敏感;(5)结果在 prRIs 外,但在 popRIs 内,提示该结果对该个体而言可能偏离其自身稳态,需要结合临床关注,但不一定是群体意义上的“异常”,如果结果同时在 prRIs 和 popRIs 之外提示异常的可能性更大;(6)认识到 prRIs 是基于历史数据建立的,随着时间推移、年龄增长、健康状况变化、治疗干预等变化,个体的 HSP 和变异模式可能改变,原有的 prRIs 可能不再适用,需要重新评估或更新。

总之,prRIs 的计算模型复杂,包括数据质量评估、HSP 计算、 CV_1 和 CV_P 计算方法。用 CV_P 计算的 prRIs 优于 CV_1 , CV_1 虽然可以从 EFLM 数据库中获得,但无法代表个体自身,而 CV_P 反映个体自身围绕 HSP 的变化,基于自身数据计算更能突显 prRIs 的优势。依据历史结果数量,在 LIS 中嵌入合适的公式进行计算,并在结果审核与查询界面显示 prRIs。但是,检测结果的影响因素众多,需采取相应的应对策略,才能有效发挥 prRIs 的应用价值。

4 prRIs 应用案例

目前,一些患者定期进行血常规、生化、免疫等检测,可用于基于稳态模型的 prRIs。prRIs 应该是一个动态的过程,如果患者处于稳定状态,则可以添加新获得的数据,不断更新 prRIs,大多数 prRIs 的范围比 popRIs 的范围小。使用 prRIs 可以更准确地评估患者的生理状态,并且 prRIs 的可靠性与稳定性可以通过控制先前检测结果的数量来提高。但大部分文献未依据 prRIs 计算模型,导致研究结果的质量和一致性较差。

COŞKUN 等^[13]研究比较了基于同一人群标本的

48 种常见临床化学和血液学检测项目的 popRIs 和 prRIs,共纳入 143 例受试者用于计算 popRIs。从 143 例受试者中随机抽取 41 例连续 5 周每周收集 1 次标本,用于计算 prRIs。结果发现,不同个体之间的 prRIs 差异很大,对于大多数测量项目,个体的 prRIs 小于 popRIs,但甘油三酯、胆红素和胰岛素等的 prRIs 超过了 popRIs 的 UL 和 LL。该研究同时使用 CV_1 和 CV_p 计算 prRIs,基于 CV_p 计算 prRIs 的离散度通常比 CV_1 计算的更宽。

WANG 等^[11]纳入 43 例健康者,连续 6 年计算年度 BV 数据、RCV 和 II;其中 25 例健康者每周采集血液标本 1 次,并持续 6 周,检测结果用来计算每周 BV 数据。使用每周和年度 BV 数据与 HSP 来计算 prRIs。结果显示,每周 CV_1 均低于年度 CV_1 ,年度 RCV 均显著高于每周 RCV,年度 CV_1 及其衍生参数计算的 prRIs 能更准确地解释研究对象结果。

岳波等^[38]选取了 2014—2016 年血常规各项参数均正常的体检者,根据个体的历史数据,通过计算波动性比值(λ),建立了波动性 RIs,结果显示,计算得到的血细胞参数上、下限均低于行业标准 RIs,较传统 RIs 更敏感、个性化。该研究未使用 prRIs 计算模式,而是用同一指标前、后结果的比值进行统计分析建立波动性 RIs。ZANINETTI 等^[39]纳入 917 例住院患者,根据查询临床病历识别出 258 例患者具有可能导致血小板减少症发生的潜在因素,130 例按传统 RIs 被诊断为血小板减少,119 例按 prRIs 被诊断为血小板减少;在不明原因血小板减少患者中,应用 prRIs 使诊断例数从 67 例下降到 37 例。应用 prRIs 后,诊断为血小板减少的受试者数量减少,但该文献并未阐述 prRIs 计算公式,未采用 RR_i 来确定 prRIs 的效用。

黄英等^[35]纳入实验室历史检测结果数据 ≥ 5 次的老年患者 158 例,并利用 EFLM 公布的 BV 数据库中的 CV_1 和 CV_G 估计值来计算老年患者的血清总蛋白(TP)和清蛋白(ALB)水平的 prRIs,结果表明,计算得出的 prRIs 仅占 popRIs 的一小部分,故 TP、ALB 的 prRIs 适用于老年人的健康管理,为老年人健康评估提供了更个性化的依据。CAROBENE 等^[12]使用 EFLM 数据库中 K^+ 和肌酐的 CV_1 来计算 prRIs,发现以 CV_p 求得的 K^+ 和肌酐 prRIs 范围比以 CV_1 求得的 prRIs 范围宽,对于 CV_p 低于 CV_1 的受试者,若采用 COŞKUN 等^[13]提出的方法计算,则所有结果均落在 prRIs 内,无法触发警报,导致真实异常被漏检。

孔丽蕊等^[36]利用甲状腺激素短期 BV 构建了 prRIs,纳入 31 例健康志愿者 1 d 内 6 个时间点采样,使用雅培 i2000 检测促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)水平,计算 prRIs,除

了 TSH II 为 1.0 外,其余 4 个项目的 II 均 ≤ 0.6 。结果显示,TSH prRIs 显著宽于 popRIs,T3、T4 和 FT4 prRIs 只占 popRIs 的一部分,FT3 prRIs 高于 popRIs,故 TSH 检测结果用 popRIs 解释是合适的,而 T3、T4、FT3 和 FT4 采用 prRIs 和 RCV 解释检测结果更有意义。MARTÍNEZ-ESPARTOSA 等^[40]回顾性研究了 15 485 个癌胚抗原(CEA)检测结果,分别使用 EFLM 数据库中的 CV_1 、基于非肿瘤门诊患者数据间接估计的 CV_1 及 CV_p 计算其 prRIs,结果发现:(1)患者的 CEA 水平具有高度的个体性;(2)基于 EFLM 数据库的 CV_1 计算出的 prRIs 具有更好的诊断性能;(3)使用 3、4 次或更多次 CEA 检测结果计算的 prRIs 之间无显著差异;(4)prRIs 仅占 popRIs 的一小部分,意味着个体的异常结果可能落在群体定义的范围之内。

总之,prRIs 对某些检验项目异常的判断比 popRIs 具有更好的诊断性能(如:受试者工作特征曲线下面积、灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值),可以提高诊断和检测的准确性,优化慢病管理,增强在儿童和特殊人群的适用性,支持个性化的治疗决策。

5 小结与展望

综上所述,prRIs、popRIs、CDLs 在临床上有不同的应用场景和使用价值,可以相互补充,特别是 prRIs,可减少按性别、年龄、种族等分层的必要性。根据患者某一项目的历史检验次数来具体选择 prRIs 类型和计算模型,当检验次数 < 3 次时,采用 popRIs;当检验次数在 3~5 次时,采用基于 CV_1 的 prRIs;检验次数 > 5 次时,采用基于 CV_p 的 prRIs。一些 $II < 0.6$ 的检验项目中,prRIs 结合 RCV 能够区分生理波动与病理变化,减少过度诊疗风险,满足临床个性化诊疗的需求。LIS 可整合 prRIs 计算,设置不同检验项目的变异参数,审核报告时计算 prRIs,同时显示 RIs 及 prRIs,合理时可在检验报告单显示,不合理时应分析原因。

prRIs 在使用中需考虑多维度影响因素,未来需改进的方面有:(1)稳态假设。不能确保历史结果真正代表个体的稳态,潜在疾病、生活方式或亚临床过程可能导致漂移或变化。在计算 HSP 之前进行趋势分析至关重要,但可能无法捕捉所有细微差别。(2)数据可用性与质量。LIS 可以提供大数据,但需要强大的数据清洗、异常值处理以及在混合患者数据中近似“健康”或“稳定”状态的技术方法。(3) CV_1 和 CV_p 估计。BV 本身不是静态的,可能受年龄、性别、种族、生理状态(如怀孕)以及潜在疾病状态的影响,来自数据库的 CV_1 可能不适用于特定个体,会导致 prRIs 范围过宽或过窄,从而引起假警报或漏掉变化。估计可靠的 CV_p 需要每个个体拥有更多的测量数据,但实际难以达到。(4)生理节律与生命周期变化。prRIs 假

设 HSP 是恒定的,但许多分析物表现出昼夜节律、超昼夜节律或次昼夜节律,或随年龄系统性变化^[18]。未来的模型需要纳入这种动态性,可能需要时间依赖性的 prRIs 或更复杂的非稳态模型,超越简单的 HSP 概念。(5)跨机构数据共享和临床沟通。检验结果可互认,但医疗机构间的质量差异和标准不统一,检测方法不一致时会影响 prRIs 的计算结果,使用时应通过方法学比对与结果换算公式将数据统一到同一量纲,再用于 prRIs 计算。另外,实时更新机制及持续的数据收集和处理能力仍需进一步优化,需同步满足数据安全、患者隐私保护及知情同意等合规要求。当前,大多数的临床医生解释结果时并不结合 prRIs 和 RCV,宜进行临床宣教和培训,包括 prRIs 的原理、意义、计算公式等。

prRIs 代表了检验医学向精准化、个体化发展的重要方向,其未来的发展主要包括以下几个方面:(1)数据整合与可及性提升。需要信息系统具备更强大的整合能力,以便于自动、安全地提取患者长期、纵向的检测数据。建立标准化、数字化的检验结果互认平台,整合多中心数据,以建立更稳健、适用范围更广的 prRIs。(2)计算模型与算法的进步。AI 与机器学习在 prRIs 的建模中发挥更大作用,如自动识别和处理数据中的异常值和趋势,更精准地模拟个体复杂的 BV 模式并超越传统统计模型。结合多组学(基因组、代谢组等)数据和生理节律信息,建立更深层次、真正个性化的 prRIs。(3)动态 prRIs 与数字孪生(DT)。prRIs 本质上应该是动态的,需要根据个体的生理状态变化(年龄增长、疾病进展、治疗反应等)和新的检测数据进行更新。DT 技术有望整合来自可穿戴设备、基因组学、影像学、实验室检测等多维度数据^[41],实时模拟个体健康状态,动态生成和调整 prRIs,为临床决策提供前瞻性支持。(4)临床应用深化与验证。未来的研究重点需要从方法学转向临床应用验证,通过前瞻性研究证明使用 prRIs 相比于传统 popRIs,能够更早地发现异常、更准确地评估病情变化、指导治疗调整,并最终改善患者的临床结局和健康管理效果。明确 prRIs 与 CDLs 的区别与联系,探索在不同临床场景下如何结合使用这 2 种标准。(5)标准化与指南制定。建立关于 prRIs 计算、验证、报告和解释的标准化指南或专家共识,规范其在实验室的应用,扩大其在医疗领域的采纳范围。克服现有挑战后,prRIs 有望成为临床实践中解读实验室结果、管理个体健康的重要工具。

参考文献

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; EP28-A3c[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- BLATTER T U, WITTE H, FASQUELLE-LOPEZ J, et al. The BioRef infrastructure, a framework for real-time, federated, privacy-preserving, and personalized reference intervals; design, development, and application[J]. J Med Internet Res, 2023, 25: e47254.
- TIMBRELL N E. The role and limitations of the reference interval within clinical chemistry and its reliability for disease detection [J]. Br J Biomed Sci, 2024, 81: 12339.
- International Organization for Standardization. ISO 15189: 2022 ISO medical laboratories-requirements for quality and competence[S]. Geneva, Switzerland: ISO, 2022.
- COŞKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals: from theory to practice[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2022, 59(7): 11-16.
- PUSPARUM M, ERTAYLAN G, THAS O. Individual reference intervals for personalised interpretation of clinical and metabolomics measurements [J]. J Biomed Inform, 2022, 131: 104111.
- HARRIS E K, KANOFSKY P, SHAKARJI G, et al. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. II. Estimating biological components of variation[J]. Clin Chem, 1970, 16(12): 1022-1027.
- HARRIS E K. Some theory of reference values. I. Stratified (categorized) normal ranges and a method for following an individual's clinical laboratory values [J]. Clin Chem, 1975, 21(10): 1457-1464.
- QUERALTÓ J M. Intraindividual reference values [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7): 765-777.
- COŞKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals in laboratory medicine: a new model based on within-subject biological variation [J]. Clin Chem, 2021, 67(2): 374-384.
- WANG S, ZHAO M, SU Z, et al. Annual biological variation and personalized reference intervals of clinical chemistry and hematology analytes [J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 60(4): 606-617.
- CAROBENE A, BANFI G, LOCATELLI M, et al. Within-person biological variation estimates from the European Biological Variation Study (EuBIVAS) for serum potassium and creatinine used to obtain personalized reference intervals [J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 205-207.
- COŞKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized and population-based reference intervals for 48 common clinical chemistry and hematology measurands: a comparative study [J]. Clin Chem, 2023, 69(9): 1009-1030.
- 彭晓霞. 参考区间与临床决定值的制定、解读与临床应用 [J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(9): 659-664.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床实验室定量检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2024[S]. 北京: 中国标准出版社, 2024.
- OZARDA Y, SIKARIS K, STREICHERT T, et al. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits: a review by the IFCC committee on reference intervals and decision limits [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018,

55(6):420-431.

- [17] HUANG Z, LI Z, LI Y, et al. Exploring appropriate reference intervals and clinical decision limits for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in individuals from Guangzhou, China[J]. *Ann Lab Med*, 2024, 44(6): 487-496.
- [18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童临床常用生化检验项目参考区间: WS/T780-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [19] COŞKUN A, LIPPI G. The impact of physiological variations on personalized reference intervals and decision limits: an in-depth analysis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 62(11): 2140-2147.
- [20] SANDBERG S, CAROBENE A, BARTLETT B, et al. Biological variation: recent development and future challenges[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 61(5): 741-750.
- [21] MA S, YU J, QIN X, et al. Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2023, 60(6): 427-441.
- [22] 周朝琼. 生物学变异在临床生物化学中的应用[J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12(3): 188-192.
- [23] CAROBENE A, BANFI G, LOCATELLI M, et al. Personalized reference intervals: from the statistical significance to the clinical usefulness[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 524: 203-204.
- [24] FERIEL J, TCHIPEVA D, DEPASSE F. Effects of circadian variation, lifestyle and environment on hematological parameters: a narrative review[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(5): 917-926.
- [25] CAROBENE A, AARSAND A K, BARTLETT W A, et al. The European Biological Variation Study (EuBIVAS): a summary report[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 60(4): 505-517.
- [26] CAROBENE A, AARSAND A K, GUERRA E, et al. European Biological Variation Study (EuBIVAS): Within and between-subject biological variation data for 15 frequently measured proteins [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 65(8): 1031-1041.
- [27] ZAYED A M, SAEGEMAN V, DELVAUX N. Establishing the reportable interval for routine clinical laboratory tests: a data-driven strategy leveraging retrospective electronic medical record data[J]. *J Appl Lab Med*, 2024, 9(4): 776-788.
- [28] XU J, LIN Y, YANG M, et al. Statistics and pitfalls of trend analysis in cancer research: a review focused on statistical packages[J]. *J Cancer*, 2020, 11(10): 2957-2961.
- [29] COSKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals—statistical approaches and considerations[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 60(4): 629-635.
- [30] COSKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals: Using estimates of within-subject or within-person biological variation requires different statistical approaches[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 524: 201-202.
- [31] CAROBENE A, MAIESE K, ABOU-DIWAN C, et al. Biological variation estimates for serum neurofilament light chain in healthy subjects[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 551: 117608.
- [32] ÅSBERG A, LIAN I A, ODSÆTER I H, et al. Testing the limits: the diagnostic accuracy of reference change values[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2021, 81(4): 318-323.
- [33] 徐传华, 袁世梅, 廖俐雅, 等. 生物学变异质量规范在干化学和常规化学检测系统间比对中的应用[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(23): 3780-3782.
- [34] RØYS Å E, VISTE K, KELLMANN R, et al. Estimating reference change values using routine patient data: a novel pathology database approach[J]. *Clin Chem*, 2025, 71(2): 307-318.
- [35] 黄英, 张燕, 周朝琼, 等. 基于生物学变异建立老年人血清总蛋白和清蛋白水平个性化参考区间及应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(2): 146-149.
- [36] 孔丽蕊, 周朝琼, 何大海, 等. 基于生物学变异数据建立血清甲状腺激素的个性化参考区间[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(5): 148-154.
- [37] TAN R Z, MARKUS C, VASIKARAN S, et al. Influence of analytical bias and imprecision on the clinical performance of reference intervals[J]. *Pathology*, 2025, 57(4): 478-483.
- [38] 岳波, 刘曼娇, 唐大海, 等. 血细胞参数个性化参考区间的建立及验证[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(2): 107-110.
- [39] ZANINETTI C, BIINO G, NORIS P, et al. Personalized reference intervals for platelet count reduce the number of subjects with unexplained thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(9): e338-e340.
- [40] MARTÍNEZ-ESPARTOSA D, ALEGRE E, CASERORAMÍREZ H, et al. Clinical utility of personalized reference intervals for CEA in the early detection of oncologic disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 63(2): 376-386.
- [41] PADOAN A, PLEBANI M. Dynamic mirroring: unveiling the role of digital twins, artificial intelligence and synthetic data for personalized medicine in laboratory medicine [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 62(11): 2156-2161.

(收稿日期: 2025-01-25 修回日期: 2025-10-21)

(上接第 3156 页)

- [51] 陈待庆, 郑健生, 谢可, 等. 系统免疫炎症指数、C 反应蛋白/清蛋白比值评估糖尿病足溃疡病情严重程度和预后的价值[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(8): 901-906.
- [52] KARACA B, ORMEN B, KIRIS T, et al. Predictive value

of C-reactive protein to albumin ratio for amputation risk in diabetic foot infection[J]. *Angiology*, 2025, 76(4): 391-397.

(收稿日期: 2024-12-19 修回日期: 2025-09-11)