

生物学变异在临床生物化学中的应用

周朝琼

作者单位: 611730 四川成都, 成都市郫都区中医医院检验科

通信作者: 周朝琼, Email: 1340709790@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.016

【摘要】 生物学变异(BV)分为可预测的周期变异、个体内变异(CV_I)和个体间变异(CV_C)。本文通过介绍欧洲临床化学和实验医学联合会(EFLM)最新的BV研究数据,得到分析性能(APS)的不同质量标准、检验项目参考变化值(RCV)及其有用性评估表。除尿素和低密度脂蛋白外,所有被测量的 CV_I 估计值均低于在线数据库报告的数据。因临床需求提高、检测技术革新及各项标准的不断完善,过去的检测数据无法满足临床需求。EFLM最新的BV数据均采用标准化分析,且研究方法更现代化,与当前临床实践关系更为密切,故对患者及临床医师更具有适用性。

【关键词】 生物学变异; 质量标准; 参考变化值

Application of biological variation in clinical biochemistry

Zhou Chaoqiong. Clinical Laboratory, Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, Sichuan, China

Corresponding author: Zhou Chaoqiong, Email: 1340709790@qq.com

【Abstract】 Biological variation (BV) can be divided into predictable periodic variation, within-subject biological coefficient of variation (CV_I) and between-subject biological coefficient of variation (CV_C). This article introduced the latest BV data of European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM), and the different quality standards of analytical performance specifications (APS), reference variation value (RCV) of inspection items and their usefulness evaluation table were obtained. Except for urea and low density lipoprotein, all CV_I estimates measured were lower than those reported in online database. Due to the improvement of clinical needs, innovation of detection technology and continuous improvement of various standards, the past test data could not meet the clinical needs. The latest BV data of EFLM adopted standardized analysis, and the research methods were more modern and closely related to the current clinical practice, so it was more applicable to patients and clinicians.

【Key words】 Biological variation; Quality standard; Reference change value

生命不是静止状态,而是生物体组分的连续起伏。在实验医学中诊断人体组分的生物学变异(biological variation, BV)被描述为可预测的周期变异、个体内变异(within-subject biological coefficient of variation, CV_I)及个体间变异(between-subject biological coefficient of variation, CV_C)3种类型^[1]。可预测的周期变异在本质上可以是以日、月或季度为单位的随机变异,其与生物体的生长、老化、妊娠等固有的生理变化有关。同一个体检测结果间的差异即为 CV_I ,不同个体检测结果之间的差异即为 CV_C ^[2]。在医学实验中所有测量都存在一定程度的固有变异,如样本采集、运输及储存、试剂准备、仪器维护、方法类型等。实验室变异可分为分析前变异(preanalytical coefficient of variation, CV_p)以及分析变异(analytical

coefficient of variation, CV_A),为获得可靠结果, CV_p 和 CV_A 应被降到最低。临床检测中除降低样本固有变异外,还应控制 CV_I 和 CV_C 直到实验完成。为分析临床实际工作中有潜在安全性和有效性的BV估计值,欧洲临床化学和实验医学联合会(European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM)^[3]基于目前前沿的方法学和分析技术设计并实施了欧洲生物学变异研究^[4]。本文介绍该研究的主要成果,旨在为临床数据测量提供参考依据,现报告如下。

1 研究方法

Carobene等^[5]和Aarsand等^[6]收集欧洲5个国家的91名健康个体进行2项研究,分别检测酶类活性和电解质、脂质、尿素、尿酸、血糖等,获得的BV估计值明显低于在线数据库数据^[7]。见表1。

表 1 ELMF 新研究 BV 数据及在线数据库报道 BV 数据的比较

检验项目	源于新研究的 BV			B _{APS} (%)	源于在线数据库报道的 BV			B _{APS} (%)
	CV _I (%)	CV _G (%)	CV _{APS} (%)		CV _I (%)	CV _G (%)	CV _{APS} (%)	
ALT	9.30	25.20	4.70	6.70	19.40	41.60	9.70	11.48
AST	9.50	20.30	4.80	5.60	12.30	23.10	6.15	6.54
GGT	8.90	34.20	4.50	8.80	13.40	42.15	6.70	11.06
ALP	5.30	24.90	2.70	6.40	6.45	26.10	3.23	6.72
LDH	5.20	12.60	2.60	3.40	8.60	14.70	4.30	4.30
CK	14.50	30.50	7.30	8.40	22.80	40.00	11.40	11.50
AMY	6.80	30.40	3.40	7.90	8.70	28.30	4.40	7.40
PAMY	6.30	24.90	3.20	6.40	11.70	29.90	5.90	8.00
LIP	7.70	23.80	3.90	6.30	32.20	31.80	16.10	11.31
Na ⁺	0.53	0.95	0.30	0.30	0.60	0.70	0.30	0.20
K ⁺	3.92	4.08	2.00	1.40	4.60	5.60	2.30	1.80
Cl ⁻	0.98	1.34	0.50	0.40	1.20	1.50	0.60	0.50
Ca ²⁺	1.81	2.57	0.90	0.80	2.10	2.50	1.10	0.80
Mg ²⁺	2.88	5.79	1.40	1.60	3.60	6.40	1.80	1.80
P	7.67	10.20	3.80	3.20	8.15	10.80	4.10	3.40
TC	5.18	13.40	2.60	3.60	5.95	15.30	3.00	4.10
HDL	5.67	20.40	2.80	5.30	7.30	21.20	3.70	5.60
LDL	8.46	22.50	4.20	6.00	7.80	20.40	3.90	5.50
Non-HDL	6.88	23.50	3.40	6.20				
TG	19.00	38.50	9.50	10.70	19.90	32.70	10.00	9.60
血糖	4.70	7.10	2.40	2.10	5.60	7.50	2.80	2.30
尿素	12.50	19.40	6.40	5.80	12.10	18.70	6.10	5.60
尿酸	7.70	14.90	3.90	4.20	8.60	17.50	4.30	4.90
总蛋白	2.60	4.20	1.30	1.20	2.75	4.70	1.38	1.40
总胆红素	20.90	24.40	10.50	8.00	21.80	28.40	10.90	9.00
直接胆红素	20.90	31.10	10.50	9.40	36.80	43.20	18.40	14.20

注:ELMF 为欧洲临床化学和实验医学联合会, BV 为生物学变异, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酸转氨酶, ALP 为碱性磷酸酶, LDH 为乳酸脱氢酶, CK 为肌酸激酶, AMY 为淀粉酶, PAMY 为胰淀粉酶, LIP 为脂肪酶, TC 为总胆固醇, HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, Non-HDL 为非高密度脂蛋白, TG 为三酰甘油, CV_I 为个体内变异, CV_G 为个体间变异, CV_{APS} 为分析性能的变异系数, B_{APS} 为分析性能的偏倚; 空白代表无此项

2 实验室 BV 的主要应用

① 对分析性能(analytical performance specifications, APS)设定质量标准; ② 评估个体连续测量结果变化值(reference change value, RCV)的临床意义; ③ 评估以人群为基础的参考值的用处^[2]。

2.1 对分析性能设定质量标准 Cotlove 等^[8]和 Harris^[9]提出群体筛查分析变异 $CV_A < 0.5(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$, 诊断、监测及治疗分析变异 $CV_A < 0.5CV_I$ 。随后, Gowans 等^[10]为能使用不受地理位置影响的一般参考区间, 提议偏倚(bias, B) $|B| < 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$ 。许多学者认为, 以 BV 衍生公式为依据的方法较为实用^[11-13], 但上述观点均在方法学和技术上存在缺陷, 为避免不足, Fraser 等^[14]提议将不精密密度、偏倚和总允许误差(total allowable error, TEa)建立的质量标准进行分级如下: 满意质量标准 $CV_A < 0.5CV_I$, $|B| < 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$, $TEa < 1.65 \times 0.5CV_I + 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$; 最优质量标准 $CV_A < 0.25CV_I$, $|B| < 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$, $TEa < 1.65 \times 0.25CV_I + 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$; 最低质量标准

为 $CV_A < 0.75CV_I$, $|B| < 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$, $TEa < 1.65 \times 0.75CV_I + 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$ 。通过对基于 EFLM 设计并实施的欧洲 BV 研究数据(表 1)进行计算, 得到不同的质量标准(表 2), 实验室可根据自身情况选择相应的质量标准。

2.2 评估个体连续测量结果间差异的临床意义 临床医师通过参考值或某一特定分析物 2 个连续结果间的比较解释实验结果。但因实验结果存在内在随机变异, 则需通过总变异(total coefficient of variation, CV_T) $= (CV_P^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{0.5}$ 比较, CV_P 为标准化收集, 可忽略不计, 故 $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{0.5}$, 而连续测定中检测结果的差异是否在预期中, 或差异是否有意义取决于 Harris 等^[15]提出的 RCV, $RCV = 2^{0.5} \times Z \times CV_A^2 + CV_I^2)^{0.5}$ 。双向变化中 $Z = 1.96(P < 0.05)$, $Z = 2.58(P < 0.01)$; 单向 Z 值选用 1.65($P < 0.05$)和 2.33($P < 0.01$)。CV_A 可从国内质量控制资料适当决定水平(适用于所有实验室分析)中获得, CV_I 可从数据库文献中获得。见表 3。

2.3 评估以人群为基础参考值的有用性 医学实

实验室检验项目后均会附上健康人群的分布区间,检测时间不同,参考区间也应有所不同^[16],故可用个体差异分析检验项目参考区间应用的限制性。比较某检验项目的 CV_C 和 CV_I 可以看出个体变异性与参考值之间的关系,若 $CV_I < CV_C$,则该检验项目有个体专一性,即患者检验结果已异常但仍在参考值范围内,在临床较常见,此类检验项目不适用于族群筛检。有学者提出将检验项目的个体专一性量化为个体专一性系数(individuality index, Π),即 $\Pi = (CV_A^2 + CV_I^{2 \times 0.5}) / CV_C^{[17]}$,因 CV_A 远小于 CV_I ,故简化为 CV_I / CV_C 。当 $\Pi > 1.4$ 时表示该检验项目个体专一性低,参考值有很大参考价值,而当 $\Pi < 0.6$ 时表示该检验项目个体专一性高,参考值的参考价值有限,反复出现检验值超出参考值范围时应计算 Π ,较能反映此异常值对患者的临床意义^[18]。如某项检验 Π 值太低,则应考虑按年龄、性别、种族等进行分组,或改用分析误差较小的检验方法,可提高 Π 使参考范围更有价值。最新研究中对于除电解质外的大多数检测项目, $\Pi \leq 0.6$ 。见表 3。

3 讨论

本文介绍的两项研究利用严格的实验方案分析来自欧洲 5 个国家健康个体的血清,获得酶活性、电解质、脂质、尿素、尿酸、总蛋白、胆红素和葡萄糖的 CV_I 和 CV_C 指标。除尿素和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)外,所有被测量的 CV_I 估计值均低于在线数据库中的数据,这里提供的检测项目测定基于良好的分析方法和标准化的测量系统,因此可解释为何获得的 BV 估计值明显低于在线数据库^[19]。

可靠的 BV 数据对各检验指标的 APS 极为重要,米兰会议提出 3 个模型定义 APS: 基于结果、基于 BV 和基于最先进的技术^[20]。EFLM 的 APS 与在线数据相比更严格,但对实验室检测质量的提高具有重要意义。酶催化活性的测量是临床实验室最常见的检测项目之一,国际临床化学和实验室联盟(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)关注酶催化活性测定方法的标准化^[21],但在最近 EFLM 出版物中发现酶催化活性测定方法具有多样性^[22],在线数据库中多个

表 2 基于欧洲 BV 研究数据得到的不同质量标准

检验项目	满意质量标准		$TE_{APS}(\%)$	最优质量标准		$TE_{APS}(\%)$	最低质量标准		$TE_{APS}(\%)$
	$CV_{APS}(\%)$	$B_{APS}(\%)$		$CV_{APS}(\%)$	$B_{APS}(\%)$		$CV_{APS}(\%)$	$B_{APS}(\%)$	
ALT	4.7	6.7	14.4	2.3	3.4	7.2	7.0	10.1	21.6
AST	4.8	5.6	13.4	2.4	2.8	6.7	7.1	8.4	20.2
GGT	4.5	8.8	15.7	2.2	4.4	8.1	6.7	13.3	24.3
ALP	2.7	6.4	10.8	1.3	3.2	5.4	4.0	9.6	16.1
LDH	2.6	3.4	7.7	1.3	1.7	3.9	3.9	5.1	11.6
CK	7.3	8.4	20.4	3.6	4.2	10.2	10.9	12.7	30.6
AMY	3.4	7.9	13.5	1.7	3.9	6.7	5.1	11.7	20.1
PAMY	3.2	6.4	11.6	1.6	3.2	5.8	4.7	9.6	17.4
LIP	3.9	6.3	12.7	1.9	3.1	6.3	5.8	9.4	18.9
Na ⁺	0.3	0.3	0.8	0.1	0.1	0.3	0.4	0.4	1.1
K ⁺	2.0	1.4	4.7	1.0	0.7	2.4	2.9	2.1	6.9
Cl ⁻	0.5	0.4	1.2	0.2	0.2	0.5	0.7	0.6	1.8
Ca ²⁺	0.9	0.8	2.3	0.5	0.4	1.2	1.4	1.2	3.5
Mg ²⁺	1.4	1.6	3.9	0.7	0.8	2.0	2.2	2.4	6.0
P	3.8	3.2	9.5	1.9	1.6	4.7	5.8	4.8	14.4
TC	2.6	3.6	7.9	1.3	1.8	3.9	3.9	5.4	11.8
HDL	2.8	5.3	9.9	1.4	2.7	5.0	4.3	8.0	15.1
LDL	4.2	6.0	12.9	2.1	3.0	6.5	6.4	9.0	19.6
Non-HDL	3.4	6.2	11.8	1.7	3.1	5.9	5.2	9.2	17.8
TG	9.5	10.7	26.4	4.8	5.4	13.3	14.3	16.1	39.7
血糖	2.4	2.1	6.1	1.2	1.1	3.1	3.5	3.2	9.0
尿素	6.4	5.8	16.4	3.1	2.9	8.0	9.4	8.7	24.2
尿酸	3.9	4.2	10.6	1.9	2.1	5.2	5.8	6.3	15.9
总蛋白	1.3	1.2	3.3	0.7	0.6	1.8	2.0	1.8	5.1
总胆红素	10.5	8.0	25.3	5.2	4.0	12.6	15.7	12.0	37.9
直接胆红素	10.5	9.4	26.7	5.2	4.7	13.3	15.7	14.1	40.0

注: BV 为生物学变异, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酸转氨酶, ALP 为碱性磷酸酶, LDH 为乳酸脱氢酶, CK 为肌酸激酶, AMY 为淀粉酶, PAMY 为胰淀粉酶, LIP 为脂肪酶, TC 为总胆固醇, HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, Non-HDL 为非高密度脂蛋白, TG 为三酰甘油, CV_{APS} 为分析性能的变异系数, B_{APS} 为分析性能的偏倚, TE_{APS} 为分析性能的总允许误差

表 3 检验项目参考值及其有用性评估表

检验项目	CV _A (%)	CV _I (%)	II	双向 RCV (Z=1.96)	双向 RCV (Z=2.58)	单向 RCV (Z=1.65)	单向 RCV (Z=2.33)
ALT	6.70	9.30	0.50	31.76	41.81	26.74	37.76
AST	5.50	9.50	0.50	30.43	40.06	25.62	36.17
GGT	8.70	8.90	0.40	34.50	45.42	29.05	41.02
ALP	2.80	5.30	0.20	16.60	21.85	13.98	19.73
LDH	1.20	5.20	0.40	14.79	19.48	12.46	17.59
CK	0.90	14.50	0.50	40.25	53.01	33.90	47.87
AMY	1.00	6.80	0.20	19.03	25.06	16.03	22.63
PAMY	1.80	6.30	0.30	18.14	23.90	15.28	21.58
LIP	6.40	7.70	0.40	27.73	36.52	23.35	32.98
Na ⁺	0.40	0.53	0.50	1.83	2.41	1.54	2.17
K ⁺	0.41	3.92	1.00	10.91	14.37	9.19	12.98
Cl ⁻	0.40	0.98	0.80	2.94	3.87	2.47	3.49
Ca ²⁺	0.85	1.81	0.70	5.54	7.30	4.67	6.59
Mg ²⁺	2.48	2.88	0.70	10.53	13.86	8.87	12.52
P	2.87	7.67	0.80	22.69	29.88	19.11	26.98
TC	0.98	5.18	0.30	14.60	19.23	12.30	17.36
HDL	0.56	5.67	0.20	15.79	20.79	13.30	18.78
LDL	1.77	8.46	0.30	23.93	31.52	20.16	28.47
Non-HDL	1.47	6.88	0.30	19.50	25.68	16.43	23.19
TG	1.80	19.00	0.50	52.88	69.64	44.54	62.89
血糖	0.58	4.70	0.60	13.13	17.29	11.06	15.62
尿素	2.32	12.50	0.60	35.21	46.37	29.65	41.87
尿酸	0.86	7.70	0.40	21.47	28.27	18.08	25.53
总蛋白	0.97	2.60	0.60	7.70	10.14	6.49	9.16
总胆红素	2.98	20.90	0.50	58.47	77.01	49.25	69.55
直接胆红素	6.05	20.90	0.50	60.27	79.38	50.77	71.69

注: ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酸转氨酶, ALP 为碱性磷酸酶, LDH 为乳酸脱氢酶, CK 为肌酸激酶, AMY 为淀粉酶, PAMY 为胰淀粉酶, LIP 为脂肪酶, TC 为总胆固醇, HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, Non-HDL 为非高密度脂蛋白, TG 为三酰甘油, CV_A 为分析变异, CV_I 为个体内变异, II 为个体专一性系数, RCV 为参考变化值

检验项目使用的检测方法早于 IFCC 引入的标准方法^[23-24], 临床实验室测定的血清酶活性常作为诊断和监测肝脏、胰腺、骨骼肌和许多其他系统疾病的关键标志物^[25]。已有研究报道过酶活性的 BV, 但其有效性有待进一步证实^[23]。有研究报告, 基于米兰会议提出的 3 个模型且采用目前较优方法学和解析技术得出的 BV 数据符合 EFLM 新公布 BV 研究的所有要求^[5, 26], 因此提供了更可靠的 BV 数据^[27], 更具有参考价值。

理想的 RCV 衍生出的数据可能在一些临床应用中敏感度过高, 需要对 BV 进行参考人群的替代研究。因不同实验室使用的检测方法、仪器以及人员等不同, 质量指标大相径庭, 故实验室可根据适用性对质量标准进行选择。将当前数据与在线数据库比较发现, 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酸转氨酶、肌酸激酶、胰淀粉酶、脂肪酶和直接胆红素在利用 CV_I 计算其他指数时估计值差异最大。本研究中 ALT 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 检测的 CV_I 几乎相

同, 而在线数据库中 ALT 的 CV_I 高于 AST, 可能由数量不同引起^[19]。脂肪酶和胰淀粉酶可作为急性胰腺炎的诊断指标^[28]。文中胰淀粉酶及脂肪酶和在线数据库 CV_I 存在差异的原因是在线数据库中报告的值是基于多年前的研究^[27], 二者方法上存在差异。对于尿素和 LDL 的 CV_I 估计值高于在线数据库, 尿素可能由研究人群数量引起, LDL 浓度存在季节性变化^[29]。同时最新研究中对电解质 (除 Na⁺) 外的多数被测项目的 II ≤ 0.6 , 表明参考区间对这些被测项目的效用较低, 其参考区间临床意义不大。

多种现代化验证方法的使用意味着数据传递与当前临床实践更相关^[30-31]。此外, 该研究人群为多国参与者群体, 在年龄和性别分布上较均衡, 可对分层数据集进行可变性评估。这些数据突出了两个研究^[5-6] BV 估计值的适用性。故这两篇报道所获得的数据在医疗保健系统中广泛适用^[5-6], 并且可用于为系统提供 APS 以及为临床上重要的测量数据提供正确的诊断和监测依据。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 曾玉萍, 杨培, 郭雪, 等. 基于个体内生物学变异评估同一样本系列复测值差异的方法 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (3): 103-107, 111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.03.026.
- 2 Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 1989, 27 (5): 409-437. DOI: 10.3109/10408368909106595.
- 3 Jones G. Estimates of within-subject biological variation derived from pathology databases: an approach to allow assessment of the effects of age, sex, time between sample collections, and analyte concentration on reference change values [J]. Clin Chem, 2019, 65 (4): 579-588. DOI: 10.1373/clinchem.2018.290841.
- 4 Carobene A, Strollo M, Jonker N, et al. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54 (10): 1599-1608. DOI: 10.1515/cclm-2016-0035.
- 5 Carobene A, Røraas T, Sølvi UØ, et al. Biological variation estimates obtained from 91 healthy study participants for 9 enzymes in serum [J]. Clin Chem, 2017, 63 (6): 1141-1150. DOI: 10.1373/clinchem.2016.269811.
- 6 Aarsand AK, Díaz-Garzón J, Fernandez-Calle P, et al. The EuBIVAS: within- and between-subject biological variation data for electrolytes, lipids, urea, uric acid, total protein, total bilirubin, direct bilirubin, and glucose [J]. Clin Chem, 2018, 64 (9): 1380-1393. DOI: 10.1373/clinchem.2018.288415.
- 7 Minchinela J, Ricos C, Perich C, et al. The online 2014 biological variation database [EB/OL]. (2017-02-28) [2020-03-10].
- 8 Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications [J]. Clin Chem, 1970, 16 (12): 1028-1032.
- 9 Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry [J]. Am J Clin Pathol, 1979, 72 (2 Suppl): 374-382.
- 10 Gowans EM, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1988, 48 (8): 757-764. DOI: 10.3109/00365518809088757.
- 11 Fraser CG, Petersen PH, Ricos C, et al. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry [J]. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1992, 30 (5): 311-317. DOI: 10.1016/0009-8981(92)90129-E.
- 12 Stöckl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, et al. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) Working Group A on analytical goals in laboratory medicine [J]. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1995, 33 (3): 157-169.
- 13 Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, et al. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participant bias and standard deviation. External Quality Assessment (EQA) Working Group A on analytical goals in laboratory medicine [J]. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1996, 34 (8): 665-678. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0339(199608)15:2<179::AID-DC18>3.0.CO;2-E.
- 14 Fraser CG, Petersen HP, Libeer JC, et al. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology [J]. Ann Clin Biochem, 1997, 34 (Pt 1): 8-12. DOI: 10.1177/000456329703400103.
- 15 Harris EK, Brown SS. Temporal changes in the concentrations of serum constituents in healthy men. Distributions of within-person variances and their relevance to the interpretation of differences between successive measurements [J]. Ann Clin Biochem, 1979, 16 (4): 169-176. DOI: 10.1177/000456329701600142.
- 16 Fraser CG. Inherent biological variation and reference values [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42 (7): 758-764. DOI: 10.1515/CCLM.2004.128.
- 17 Harris EK. Stastic aspects of reference values in clinical pathology [J]. Prog Clin Pathol, 1981, 8: 45-66.
- 18 Minchinela J, Rico's C, Perich C, et al. Biological variation database and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2014 update [EB/OL]. (2016-06-30) [2020-03-10].
- 19 Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53 (6): 833-835. DOI: 10.1515/cclm-2015-0067.
- 20 Siekmann L, Bonora R, Burtis CA, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 7. Certification of four reference materials for the determination of enzymatic activity of gamma-glutamyltransferase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase and creatine kinase accord [J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40 (7): 739-745. DOI: 10.1515/CCLM.2002.127.
- 21 Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference [J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55 (2): 189-194. DOI: 10.1515/cclm-2016-0091.
- 22 Carobene A, Braga F, Roraas T, et al. A systematic review of data on biological variation for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and γ -glutamyl transferase [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51 (10): 1997-2007. DOI: 10.1515/cclm-2013-0096.
- 23 Carobene A. Reliability of biological variation data available in an online database: need for improvement [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53 (6): 871-877. DOI: 10.1515/cclm-2014-1133.
- 24 Panteghini M, Bais R. Serum enzymes//Rifai N, Horvat AR, Wittwer C. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics [M]. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2016.
- 25 Bartlett WA, Braga F, Carobene A, et al. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53 (6): 879-885. DOI: 10.1515/cclm-2014-1127.
- 26 Røraas T, Støve B, Petersen PH, et al. Biological variation: the effect of different distributions on estimated within-person variation and reference change values [J]. Clin Chem, 2016, 62 (5): 725-736. DOI: 10.1373/clinchem.2015.252296.
- 27 Huguet J, Fuentes-Arderiu X. Biological variation in the catalytic concentration of pancreatic alpha-amylase and triacylglycerol lipase in serum [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1991, 51 (8): 735-738. DOI: 10.3109/00365519109104588.
- 28 杨国红, 张东玲, 王晓, 等. 中医辨证四联疗法对急性胰腺炎患者血管活性物质的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (5): 502-507. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.013.
- 29 Janecki JM. Cholesterol level in human serum: seasonal variations and differences in 14 distant regions [J]. Ann Clin Lab Sci, 2013, 43 (4): 407-413.
- 30 彭臻菲, 魏碧娜, 黄铭珊. 检验医学 3D 虚拟实验室的构建与应用 [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (3): 189-190. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.015.
- 31 黄阿环, 涂卓特, 曾燕坤, 等. 乐高机器人“检易人”在医学检验技术专业实验教学中的创新与应用 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (4): 249-251. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.018.

(收稿日期: 2020-04-24)

(本文编辑: 邵文)