

# 西安地区 Stago-R (max)凝血仪健康成人 和老年人凝血功能指标参考区间的建立

陈楚<sup>1</sup>, 袁莉<sup>2</sup>, 张可可<sup>1</sup>, 李华<sup>3</sup>

1. 陕西省中医医院检验科, 陕西 西安 710003;

2. 西安交通大学第一附属医院检验科, 陕西 西安 710061;

3. 府谷县人民医院检验科, 陕西 府谷 719400

**【摘要】** 目的 建立 Stago-R (max)凝血仪成年人和老年人凝血指标的参考区间。方法 选取 2021 年 5~7 月期间分别在西安地区陕西省中医医院、西安交通大学第一附属医院体检或就诊的人员, 根据年龄分为成人组(≥18 岁, <60 岁, 180 例)和老年人组(≥60 岁, 150 例), 使用 Stago-R (max)凝血分析仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB), 非参数法分析各参数的参考区间。结果 老年组相对成年组 PT、TT 缩短, APTT 延长, FIB 更高, 差异均存在统计学意义; Stago-R (max)凝血分析仪各指标的参考区间分别为: 成人组, PT, 11.68~14.35 s, APTT, 28.6~41.75 s, TT, 15.6~18.54 s, FIB, 1.95~4.59 g/L, 老年组, PT, 11~13.72 s, APTT, 30.86~39.75 s, TT, 15.08~18.37 s, FIB, 2.18~3.95 g/L。结论 成年组与老年组凝血四项的结果存在差异, 可根据临床需求设立不同年龄段的参考区间, 自建参考区间与厂家 SOP 提供的存在差异, 同地域同系统凝血项目参考区间的统一有利于区域内检验结果互认的开展。

**【关键词】** 西安; 凝血功能指标; 参考区间; 非参数法; Stago-R (max)凝血仪

**【中图分类号】** R457.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2023)07—0994—04

**Establishment of reference interval of coagulation function indicators of Stago-R (max) coagulation instrument in healthy adults and the elderly in Xi'an area.** CHEN Chu<sup>1</sup>, YUAN Li<sup>2</sup>, ZHANG Ke-ke<sup>1</sup>, LI Hua<sup>3</sup>. 1. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Clinical Laboratory, Fugu County People's Hospital, Fugu 719400, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To establish the reference interval of coagulation indexes in the adult and the elderly of Stago-R (max) coagulation instrument in the adult and the elderly. **Methods** According to the inclusion and exclusion criteria, 330 patients ≥18 years old in Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine and the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University were selected from May 2021 to July 2021 in Xi'an, including 180 patients in the adult group (≥18 years, <60 years) and 150 patients in the elderly group (≥60 years). Stago-R (max) coagulation instruments were used to detect prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), and the reference interval of each parameter was statistically analyzed by the nonparametric method. **Results** Compared with the adult group, PT and TT were shortened, APTT was prolonged, and FIB was higher in the elderly group, and the differences were statistically significant. The reference intervals of parameters of Stago-R (max) coagulation instrument in different age groups were as follows: the adult (PT: 11.68-14.35 s, APTT: 28.6-41.75 s, TT: 15.6-18.54 s, FIB: 1.95-4.59 g/L), the elderly (PT: 11-13.72 s, APTT:30.86-39.75 s, TT: 15.08-18.37 s, FIB:

第一作者:陈楚(1986—),男,医学博士,主管技师,研究方向:出凝血疾病诊断。

通讯作者:李华(1974—),女,副主任技师,研究方向:临床检验,E-mail:512954051@qq.com。

\*\*\*\*\*

relation with glucolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chin J Fam Plan, 201, 29(12): 2611-2615.

黄玲玲, 孙红梅, 王秀华. 多囊卵巢综合征不同亚型患者血清 AMH 表达及与糖脂代谢指标相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29 (12): 2611-2615.

[14] Fang HY, Guo JH, Dong ZH, et al. Correlation analysis of serum ferritin and glucolipid metabolism in obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chongqing Medicine, 2020, 49(24): 4102-4105, 4110.

方欢英, 郭金虎, 董争华, 等. 多囊卵巢综合征肥胖患者血清铁蛋白与糖脂代谢的相关性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(24): 4102-4105, 4110.

[15] Wang HS, Ruan XY, Cheng JJ, et al. Study on the relationship between oxidative stress and lipid metabolism in obese polycystic ovary syndrome [J]. J Capit Med Univ, 2021, 42(4): 540-546.

王虎生, 阮祥燕, 程姣姣, 等. 肥胖型多囊卵巢综合征的氧化应激与脂代谢关系的研究[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 540-546.

(收稿日期:2022-07-14)

2.18~3.95 g/L). **Conclusion** There are differences in the results of the four coagulation items between the adult group and the elderly group. Reference intervals for different age groups can be established according to clinical needs. There are differences between the self-built reference and the intervals provided by SOP of the manufacturer. The unification of the reference intervals of coagulation items in the same region and system is conducive to the development of mutual recognition of test results in the region.

**【Key words】** Xi'an; Coagulation function indicators; Reference interval; The nonparametric method; Stago-R (max) coagulation instrument

参考区间的概念是 Grasbeck 等<sup>[1]</sup>于 1969 年首次提出,在此之前,参考区间通常被命名为“正常值”或“正常范围”。医学检验项目的参考区间对于健康状况的评估、疾病诊疗、疗效监测及预后判断有重要意义,是为临床患者解释检验结果、提供分析的一个基本尺度和依据。实验室结果常与参考区间作比较,以判断其临床意义的有无。真实可靠的生物参考区间,医生才能在临床上对患者或健康体检者的诊断治疗有明确的判断标准<sup>[2]</sup>。

Stago-R 系列凝血仪由法国斯塔高公司生产,是磁珠法凝血分析仪的代表性设备,以抗干扰能力强著称,为国内众多三级甲等医院检验科的选择。但研究者在工作中发现一些问题:(1)该系统为全封闭试剂,区域内试剂供货批号几乎一致,但医学实验室同一项目的参考区间不一致;(2)试剂说明书没有明确标注参考区间以供使用者验证,国内研究仅对所用参考区间进行验证,缺乏参考区间的自建。本研究为解决 Stago-R 凝血仪的常规凝血四项[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]参考区间缺乏溯源证据,无法统一及无法提示年龄差异等问题,分别在西安地区两家使用斯塔高同系列凝血分析仪的三甲医院采集数据,使用非参数法建立常规凝血四项的参考区间,有利于实验室参考区间的验证和推动本区域内的检验结果互认。

## 1 材料与方法

1.1 检测对象 选取 2021 年 5~7 月分别在陕西省中医医院、西安交通大学第一附属医院体检或就诊的人员。(1)成年人选择:纳入标准,体检筛查合格,无肝肾功能异常,无心血管疾病史等;18 岁≤年龄<60 岁。排除标准,妊娠期或哺乳期妇女;有出血史或者血栓史;近期服用华法林、利伐沙班、达比加群、氯吡格雷等影响凝血功能的药物。(2)表观健康老年人选择:纳入标准,年龄≥60 岁;肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素)、血脂(甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)和肾功能(肌酐、尿素氮、尿酸)在正常值范围,各项目参考区间上限参考中华人民共和国卫生行业标准推荐的临床常用生化检验项目参考区间(WS/T 404-2012)。排除标准:急慢性感染、心力衰竭、尿毒症、系统性红斑狼疮以及 4 周内发生急性冠状动脉综

合征或动脉粥样硬化性缺血性卒中的患者;肿瘤、血液系统疾病患者;近期服用华法林、阿司匹林、氯吡格雷、达比加群等抗凝药物的患者。

1.2 仪器与试剂 法国 Stago 公司生产的 STA-R (max)全自动凝血分析仪及配套试剂,APTT 试剂批号 255699,TT 试剂批号 255680,FIB 试剂批号 255746,PT 试剂批号 255794。

1.3 标本 采用 3.2%枸橼酸钠(109 mmol/L)抗凝管采集就诊患者或健康体检者外周静脉血 1.5~2 mL,2 h 内完成离心 3 000 r/min,10 min,获得乏血小板血浆,即时上机检测。

1.4 质量控制 (1)按时参加卫生部室间质评;(2)每周进行实验室间比对,5 个样本,CV<5%;(3)每次检测前至少保证两个水平的质控在控;(4)实验前,所有设备完成系统精密度和准确度的性能验证。

1.5 参考区间验证 选择 20 例年龄等符合建立生物参考区间的健康体检者血浆分别检测凝血四项,计算结果落在生物参考区间的例数比率 R (%)=落在引用区间的个数/个体总数×100%,R (%)≥90%判为验证结果适用<sup>[3]</sup>,20 份样本检测值均分布于参考区间内即 R (%)=100%。

1.6 统计学方法 应用 Medcalc 15.2 统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组样本间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。参考区间建立采用非参数法,Kolmogorov-Smirnov 检验数据的正态分布,使用 Tukey 法删除离群值,对于非正态分布数据,使用 Box-Cox 转换,参考区间采用 95%的置信区间(90%CI)。

## 2 结果

2.1 成年组和老年组受检者的基本资料比较 成人组纳入样本 180 例,老年组纳入 150 例。两组受检者的性别、年龄和凝血四项的基本信息见表 1。成年组和老年组男性和女性的凝血四项结果比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),但成年组与老年组的凝血四项结果比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 不同年龄段各参数的生物参考区间 采用 95%作为参考区间的置信区间,各项目参考区间见表 2,综合组为 330 例患者的总样本,SOP (Standard operation procedure,标准操作流程)中的参考区间由 Stago 公司提供。

表 1 成年组和老年组受检者的基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of basic data between the adult and elderly group ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	人数	年龄(岁)	APTT (s)	PT (s)	TT (s)	FIB (g/L)
成年组						
男	67	35.96±12.03	34.82±3.43	12.87±0.56	16.66±0.69	2.85±0.57
女	83	39.26±11.48 <sup>a</sup>	35.01±3.36 <sup>a</sup>	12.77±0.61 <sup>a</sup>	16.89±0.97 <sup>a</sup>	2.91±0.76 <sup>a</sup>
总	180	37.51±11.86	34.91±3.38	12.82±0.58	16.77±0.79	2.88±0.63
老年组						
男	67	68.99±6.31	36.05±2.57	11.87±0.73	16.60±0.86	3.02±0.42
女	83	69.88±7.39 <sup>b</sup>	36.78±2.07 <sup>b</sup>	12.10±0.68 <sup>b</sup>	16.47±0.76 <sup>b</sup>	3.01±0.49 <sup>b</sup>
总	150	69.48±6.92	36.38±2.38 <sup>c</sup>	11.97±0.71 <sup>c</sup>	16.54±0.81 <sup>c</sup>	3.02±0.45 <sup>c</sup>

注:成年组女性与男性比较,<sup>a</sup> $P>0.05$ ;老年组女性与男性比较,<sup>b</sup> $P>0.05$ ;老年组与成年组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with males in adult group, <sup>a</sup> $P>0.05$ ; compared with males in adult group, <sup>b</sup> $P>0.05$ ; compared with adult group, <sup>c</sup> $P<0.05$ .

2.3 新建参考区间对样本的影响 将参与研究

表 2 不同年龄段凝血四项参考区间( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Four reference intervals of coagulation at different ages ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FIB (g/L)
成人	11.68~14.35	28.6~41.75	15.6~18.54	1.95~4.59
老人	11~13.72	30.86~39.75	15.08~18.37	2.18~3.95
综合	11~14.15	28.9~41.55	15.44~18.47	2~4.25
SOP	11~14.5	26~40	14~21	2~4

的数据使用新建参考区间进行评估,PT、APTT、TT 和 FIB 项目中超出参考区间的数量比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

2.4 西安地区部分医院 Stago R 系列凝血四项参考区间 统计西安地区 9 家使用 Stago R 系列的实验室,其中通过 ISO15189 实验室 2 个,自建参考区间 1 个,参考区间来源为厂家的有 8 家,而其中 4 家的参考区间与厂家 SOP 不一致,见表 4。

表 3 新建参考区间对样本的影响(人数)

Table 3 Effects of the new reference interval on the samples (n)

项目	成人参考区间(n=180)	老年参考区间(n=150)	综合参考区间(n=330)	$\chi^2$ 值	P 值
PT				2.558	0.530
>上限	4	3	6		
<下限	2	0	0		
APTT				0.650	0.960
>上限	3	3	7		
<下限	5	3	6		
TT				1.125	0.058
>上限	2	3	7		
<下限	4	7	7		
FIB				0.760	0.526
>上限	4	3	5		
<下限	4	1	4		

表 4 西安地区部分医学实验室的 Stago R 系列凝血四项参考区间

Table 4 Reference intervals of Stago R series blood coagulation from laboratories in Xi'an

地点	级别	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FIB (g/L)	来源
A 院	三甲	11~15	31.5~43.5	16~21	2~4	厂家
B 院	三甲	11~14.5	26~40	14~21	2~4	厂家
C 院	三甲 <sup>a</sup>	11~14	28~43.5	14~21	2~4	自建
D 院	二甲	11~16	22.5~38.5	14~21	1.8~4.5	厂家
E 院	三甲	10~16	28~44	14~21	2~5.5	厂家
F 院	三甲	11~14.5	26~40	14~21	2~4	厂家
G 院	三甲 <sup>a</sup>	11~15	28~42.5	14~21	2~4	厂家
H 院	三甲	11~14.5	26~40	14~21	2~4	厂家
I 院	三甲	11~14.5	26~40	14~21	2~4	厂家
厂家	-	11~14.5	26~40	14~21	2~4	SOP

注:<sup>a</sup>实验室已通过 ISO15189。

Note: <sup>a</sup>The lab has passed through the ISO15189.

3 讨论

目前,我国临床实验室检测项目的参考区间是大多数是参照其他实验室或由体外诊断试剂厂家提供<sup>[4]</sup>。虽然在美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)

C28-A2 文件中提供了建立生物参考区间的具体操作程序<sup>[5]</sup>,但依据此标准自建生物参考区间耗费巨大。ISO15189:2003《医学实验室—质量和能力的专用要求》中也要求“实验室必须慎重建立自己的生物参考区间并定期评审”<sup>[6]</sup>,所以大多数医学实验室检验项目的参考区间都由试剂或检测系统供应商提供(表 4),再自行验证<sup>[6]</sup>。

法国斯塔高 Stago-R 系列自动凝血分析仪是磁珠法凝血分析仪的代表性设备。但研究者工作中发现,同一系统、不同单位的参考区间不一致<sup>[7-8]</sup>。本研究统计了西安地区部分使用 Stago R 系列的实验室,除一家已通过 ISO15189 实验室自建参考区间,其他单位都来源于厂家建议。研究者查阅设备说明书及系统后均未检索到参考区间的标注,只溯源到厂家提供的 SOP 文件,深入与工程师探讨后获得溯源文献<sup>[9]</sup>,但该文献中只有部分项目的参考区间。同区域、同系统参考区间的混乱,严重阻碍了同区域间实验室的结果互认,也表明各实验室对凝血项目参考区间的适用性缺

乏足够的重视。2022 年 2 月 14 日,为进一步提高医疗资源利用率,减轻人民群众就医负担,保障医疗质量和安全,国家卫健委等四部门联合制定了《医疗机构检查检验结果互认管理办法》,其中第十四条就提及“省级卫生健康行政部门应当指导辖区医疗机构统一检查检验结果报告单样式,对于检验结果应当注明所使用的检测方法 & 参考区间”,因此本研究有助于推动西安地区 Stago 设备间结果的互认。

本研究针对 Stago 凝血分析仪存在的问题,使用操作较为简易的非参数法建立成年人和老年人的参考区间,以方便临床实验室进行验证<sup>[10]</sup>。目前国内关于年龄对凝血功能的影响的相关研究较少<sup>[11]</sup>,大部分研究均未考虑年龄作为分组因素或局限于某个特定的疾病模型中<sup>[12]</sup>。本研究通过对两个年龄段的常规四项的数据资料进行比较后发现,差异均存在统计学差异,老年组相对成年组表现出更短的 PT、TT,和更高的 FIB,这可能与老年人相对高凝状态有关,与其他的研究年龄与凝血功能相关性的结果一致<sup>[13]</sup>。本研究未对男女性别进行分别统计,Sinton 等<sup>[14]</sup>认为 25% 差异才需要进行分组,而研究所得数据表明性别差异导致的凝血结果差异较小无统计学意义。新建参考区间与厂家提供的参考区间比较,差异主要体现在 APTT,成人组 APTT 上限为 41.75 s,而厂家为 40 s,相关专家共识建议正常 APTT 值与对照差值超过 5 s 就具备一定的临床意义,需要启动纠正实验<sup>[15]</sup>,所以慎重选择 APTT 参考区间,可以减少不必要的检测。本研究可能存在样本纳入的偏差,老年组样本纳入时,因老年人大多只能近似于健康状态,或者可能隐藏有排除条件以外的影响凝血功能的因素存在,故该部分数据容易存在偏倚。

生物参考区间是解释检验结果、分析检验信息的一个基本尺度和依据。实验室给临床提供检验项目可靠的生物参考区间,才能使临床对患者或健康体检项目的诊断治疗有明确的指引。

#### 参考文献

- Grasbeck R, Saris NE. Establishment and use of normal values [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1969, 26( Suppl 110) : 62-63.
- Feng RF. Technical basis of clinical testing [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Publishing House, 2004: 136. 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海: 上海科技文献出版社, 2004: 136.
- Bi B, Lv Y. Evaluation of the methodological performance of the quantitative detection system for the validation of the experimental results [J]. Chin J Lab Med, 2007, 30(12): 1332-1335. 毕波, 吕元. 定量检测系统的方法学性能验证实验结果的评价[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(12): 1332-1335.
- Wang HY, Zhang J. Discussion on establishing the reference interval of the test items [J]. Chin J Clin Lab Sci, 2011, 29(7): 548-550. 王洪亚, 张捷. 建立检验项目参考区间的探讨[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(7): 548-550.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. NCCLS document C28-A2, Vol. 15, No. 4, 2000 NCCLS Wayne, PA.
- ISO15189: 2003(E). Medical Laboratory-Dedicated requirements for quality and capability [S]. ISO15189: 2003(E). 医学实验室--质量和能力的专用要求[S].
- Wen H. STA-R Evolution [J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18 (64): 111-112, 115. 温慧. 斯塔高 STA-R Evolution 全自动血凝仪性能验证报告[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(64): 111-112, 115.
- Zhao W, Tian X, Chen X, et al. Performance verification and evaluation of STAGO STA-R Automatic hemagglutator [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2016, 22(1): 74-76. 赵威, 田笑, 陈欣, 等. STAGO STA-R 全自动血凝仪性能验证与评价[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(1): 74-76.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories [J]. Thromb Haemost, 2006, 95(2): 362-372.
- Shen JF, Song BB, Pan BS. Indirect method established the biological reference interval [J]. Lab Med, 2015, 30(4): 391-396. 沈隽隼, 宋斌斌, 潘柏申. 间接法建立生物参考区间[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 391-396.
- Zhao JC, Yang WS, Jiang Sj, et al. Application of three statistical methods in establishing reference intervals for coagulation function indicators during pregnancy [J]. Chin J Lab Med, 2020, 43(8): 823-830. 赵婧晨, 杨文双, 蒋世菊, 等. 三种统计学方法在建立妊娠期凝血功能指标参考区间中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(8): 823-830.
- Yang MS, Tian YF, Li YF, et al. Correlation of coagulation function and age after external fixation of intertrochanteric fracture in high-risk elderly patients [J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2021, 36(2): 118-122. 杨名帅, 田雅峰, 李云峰, 等. 高危老年股骨粗隆间骨折外固定架固定术后凝血功能与年龄的相关性研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36(2): 118-122.
- Sun FY, Zheng YN, Guo XM. Differences in coagulation function and D-dimer among college staff of different ages [J]. Mod Med Heal, 2021, 37(2): 274-276. 孙丰艳, 郑伊能, 郭兴明. 不同年龄高校教职工人群凝血功能与 D-二聚体的差异研究[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(2): 274-276.
- Sinton TJ, Cowley DM, Bryant SJ. Reference intervals for calcium, phosphate, and alkaline phosphatase as derived on the basis of multi-channel-analyzer profiles [J]. Clin Chem, 1986, 32(1 Pt 1): 76-79.
- Special Committee on Thrombosis and Hemostasis of Chinese Society of Research Hospitals. Interpretation of the results of the mixed plasma [J]. Chin J Lab Med, 2021, 44 (08): 690-697. 中国研究型医院学会血栓与止血专委会. 活化部分凝血活酶时间延长混合血浆纠正试验操作流程及结果解读中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(8): 690-697.

(收稿日期:2022-06-28)