

• 综 述 •

间接法建立参考区间的现状及未来*

蒋孝娟^{1,2}综述,杨大千^{1,3△}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. 杭州市余杭区第一人民医院检验科,浙江杭州 311100;3. 浙江大学医学院附属第一医院检验科,浙江杭州 310003

摘要:随着人工智能和大数据发展,间接法建立参考区间(RIs)常用在特殊人群的 RIs 和特殊形式的 RIs,包括连续 RIs、个性化 RIs 和通用 RIs。文章介绍了基于 TMC、refineR、Hoffmann、Bhattacharya、Kosmic 等间接法建立的 RIs 算法的差异和应用进展,为间接法建立 RIs 及相关临床决策提供参考。

关键词:参考区间; 间接法; 算法; 大数据; 临床决策

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.015 **中图法分类号:**R446

文章编号:1673-4130(2025)11-1358-07 **文献标志码:**A

Current status and future of indirect methods for establishing reference intervals*

JIANG Xiaojuan^{1,2}, YANG Dagan^{1,3△}

1. College of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou, Zhejiang 311100, China; 3. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China

Abstract: With the development of artificial intelligence and big data, indirect methods for establishing reference intervals (RIs) are commonly used for special populations and special forms of RIs, including continuous RIs, personalized RIs, and universal RIs. This paper introduces the differences and application progress of indirect RIs algorithms based on TMC, refineR, Hoffmann, Bhattacharya, Kosmic, and provides references for indirect RIs and related clinical decisions.

Key words: reference intervals; indirect methods; algorithms; big data; clinical decision-making

参考区间(RIs)是临床解释实验室检测结果、判断健康或疾病状态的重要标准。准确且适用的 RIs 对于正确解读检验结果和制定临床决策至关重要。目前,我国临床实验室使用的 RIs 主要来源于卫生行业标准、试剂说明书以及相关专业书籍^[1]。相关标准要求,基于患者风险的考虑,应制定和定期评审反映其服务的患者人群的 RIs^[2]。传统直接法建立 RIs 虽然准确,但实施复杂、成本高昂,难以满足临床实验室的实际需求。相比之下,利用实验室已有的检验大数据间接法建立 RIs,是一种高效、经济的解决方案。例如:BOHN 等^[3]利用大数据,收集了不同人群和检测平台的检验结果,为实验室检测项目推导出通用的 RIs;BARAKAUSKAS 等^[4]通过回顾性分析,将实验室信息系统(LIS)的数据与围生儿登记数据相结合,为妊娠期女性建立了全血细胞计数的间接法 RIs;FLEMING 等^[5]利用第三方实验室的大型数据库,为

266 个分析物建立了包含新生儿和老年人的全年龄段的 RIs。人工智能、大数据及间接法建立 RIs 算法的发展,可简化复杂的数据处理、海量的计算过程,帮助实验室验证已有 RIs 或重新建立适宜的 RIs,提高了临床决策的准确性。

1 间接法和直接法建立 RIs 比较

EP28-A3c 推荐直接法作为建立 RIs 的标准方法^[6],但对特殊群体(如新生儿、孕妇、高龄老年人等)和特殊标本(如脑脊液、胸腔积液、腹水等)招募足够数量的参考个体较为困难^[7]。而间接法利用现有的检验数据建立 RIs,具有成本低、效率高、数据量大等优点,也使建立按照性别年龄分组的 RIs、特殊群体和特殊标本的 RIs 成为可能^[8]。间接法和直接法建立 RIs 的比较见表 1。近年来,利用检验大数据建立间接法 RIs 的研究日益增多,WS/T 402—2024 更新了间接法建立 RIs 的数据来源、操作流程等内容^[9]。国

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC3602302)。

△ 通信作者, E-mail: yangdagan@zju.edu.cn。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250507.1445.004.html\(2025-05-08\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250507.1445.004.html(2025-05-08))

际临床化学与实验医学联合会参考区间和决策限值委员会(IFCC C-RIDL)工作组认为,间接法建立 RIs 技术具有重要价值,应鼓励并进一步开发创新算法和软件工具^[10]。通过文献分析和实际应用比较,笔者认

为鉴于间接法建立的 RIs 具有灵活性与广泛适用性,将其与直接法结合使用,有望在不同人群和标本类型的 RIs 建立、验证和评估上实现更全面、精准的覆盖。

表 1 直接法和间接法建立 RIs 的比较

项目	直接法	间接法
样本数量	需要通过招募参考人群并且有严格的纳入和排除标准,样本数量相对较少	从体检或门诊人群中选择已有数据,可用的样本数量大
试验成本	需要招募参考人群成本较高,也需要额外的检测费用	直接从现有数据库中选择数据,不需要招募参考人群和重新检测,成本较低
参考人群	有严格的纳入和排除标准,每组不少于 120 例	纳入标准较宽松,可包括部分疾病人群,每组需要至少 750 例
检测过程	要有良好的质量控制	已有检测结果,但需注意仪器、试剂等检测系统变化的影响
统计学方法	参数法或非参数法,方法相对简单易操作	TMC、Kosmic、refineR、Hoffmann 法等,方法复杂,计算量大
伦理审批	需要知情同意,可能会发生不符合伦理的事件	可豁免知情同意,避免了一些伦理问题
临床应用	用于制定行业标准,认可度高	用于评估已有的参考区间是否适宜,特殊人群如婴幼儿、孕妇等 RIs 的建立和评估

2 间接法建立 RIs 的现状

当前,随着 LIS、大数据、人工智能算法等新一代信息技术的发展,基于间接法建立 RIs 的研究正在迅速发展,主要集中在特殊人群的 RIs 和特殊形式的 RIs,以及最新的 RIs 统计算法的开发、改进和应用。

2.1 特殊人群的 RIs 特殊人群主要包括儿童和孕妇,以及新生儿、婴幼儿、老年人群等。儿童在生长发育过程中,生理指标随年龄变化明显^[11]。ZIERK 等研究团队^[11-14]长期致力于开发并改进动态连续 RIs 的算法和工具,以满足儿童年龄变化的个性化需求并应用于临床。此外,ZHENG 等^[15]采用深度学习和聚类分析的“深度图聚类”技术来自动识别和分组具有相似特征的数据,从而推测年龄或特定生理指标对不同数据组的影响程度。除了这些算法的研究,还有研究利用间接法,探讨儿童的不同分析项目的 RIs:GA-LOZZI 等^[16]利用 LIS 数据调查当地儿童的血脂 RIs, MUNEEER 等^[17]利用大数据为巴基斯坦新生儿建立了促甲状腺激素(TSH)的 RIs,ZIERK 等^[11]为 0~18 岁儿童的 22 项血液和生化指标建立了连续 RIs。对于妊娠期女性,因激素、代谢速度变化大,各项生理指标均有明显的波动^[18]。MA 等^[19]研究搜集孕妇数据,为早孕期妇女建立了甲状腺激素的 RIs;BARA-KAUSKAS 等^[20]将数据按早、中、晚孕期进行分组,推导出 3 个阶段全血细胞计数的 RIs;DOCKREE 等^[21]利用大数据绘制了血小板计数随孕期的变化轨迹,推导了不同孕周的血小板特异性 RIs。另外,老年人群也是一个特殊群体,随着年龄的增长,形体、代谢、各种机能的衰退及老年人的生活模式与成年人的不同,其检测指标与成年人有一定的差异。MIAO

等^[22]的研究利用实际实验室数据建立了老年人群血清肿瘤标志物的 RIs。这些基于年龄、性别、生理状态等条件的动态和精细化的 RIs,为提升诊断能力、辅助临床决策提供了支撑。

2.2 特殊形式的 RIs 当前特殊形式的 RIs,主要有连续 RIs、个性化 RIs 和通用 RIs。

2.2.1 连续 RIs 连续 RIs 主要适用于随年龄变化大的分析物。ASGARI 等^[23]采用直接法比较 38 种生化分析物的连续和传统分段式 RIs,认为连续 RIs 的准确性更高。间接法建立连续 RIs 的研究同样取得了很好的效果:ZIERK 团队^[11-13]采用改进的间接方法建立了血液和生化部分分析物从出生到成年的连续 RIs,MOKHTAR 等^[24]采用分位数回归导出 TSH 的连续 RIs,MARKUS 等^[25]采用 Lambda-中位数-标准差(LMS)方法推导了 6 个血液学参数的随孕周变化的连续 RIs。AMMER 等^[14]利用现有检验数据结合 refineR 和 GAMLSS 算法,自动生成高精度的百分位图和连续 RIs。尽管上述研究均取得了成效,但构建连续 RIs 的算法各不相同。LI 等^[26]评估改进非参数方法、径向平滑方法、GAMLSS 和 LMS 方法建立的连续 RIs 的准确性和拟合优度,认为 GAMLSS 和 LMS 处理边缘效应比其他两种方法更可靠。

2.2.2 个性化 RIs 个性化 RIs 是基于个体的生理数据结合生物学变异(BV)和分析变异(CV_A)建立的适用于个人的独特的 RIs^[27]。BV 分为个体间生物学变异(CV_G)和个体内生物学变异(CV_I),通过计算个体指数、可靠性系数等可以对群体 RIs 的合理性进行评估,当个体指数<0.6 时,以人群为基础的参考区间对个体变化的评估能力有限^[28]。COSKUN 等^[29]的

研究发现,不同个体间的个性化 RIs 存在显著差异,群体 RIs 可能不适用于解释许多常见测量指标的个体检测结果。COSKUN 等^[27]认为,实验室存储的大量患者的数据,使个性化 RIs 的实施成为可能。当前,已有不少研究使用 LIS 数据估算 CV_I 和 CV_G: LOH 等^[30-31]估算了 0~18 岁儿童的 22 项生化分析物的 CV_I 和 CV_G,JONES 等^[32]则估算了≥18 岁人群的 29 个常规生化和血液学分析项目的 CV_I。总之,个性化 RIs 是利用自身在稳态情况下获得的先前测试结果,以及 CV_A 和 BV 的估计计算来基于先前测量结果的未来观测的区间,其使用将避免按性别、年龄、种族等对个人进行分组的需要,使疾病的诊断得到个性化处理,提高早期诊断率,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。

2.2.3 通用 RIs 通用 RIs 旨在通过协调不同检测仪器、方法和地区的差异,使得相同的参考标准在不同医疗机构和地区之间保持一致^[33]。当前我国卫生行业标准公布的 RIs 也是一种多地区的通用 RIs^[9,34],建立方法均是直接法。伴随着大数据建立 RIs 的发展^[7-8],有研究开始探索直接利用大数据推导跨人群和测试平台的通用 RIs,间接法推导多个分析物的通用 RIs 具有可行性,但分析前标准无法统一、不同分析系统的检验数据难以通用等挑战仍然存在^[35]。FLEMING 等^[36]利用美国实验室的大型数据库,采用改良的霍夫曼法为 266 种分析物建立了从新生儿到老年人的全国性的通用 RIs。总之,数据处理能力的提升,算法的开发应用,使得建立需要依靠大数据的通用 RIs 成为可能。

2.3 间接法建立 RIs 算法的改进、开发和应用 间接法建立 RIs 的核心环节是数据的处理和转换、异常值排除、智能分组及统计分析,而数据分布的特征对间接法建立 RIs 算法的选择至关重要。当数据分布近似健康人群时,可以采用 EP28-A3c 推荐的参数法和非参数法。然而,对于混合分布的数据集,基于分离数据分布的算法模型(如 TMC、refineR、Kosmic)则成为最优选择。这类算法对数据来源要求较为宽松,可以是体检数据,也可以是包含异常结果的门诊/住院数据。当前研究的重点也集中在这类算法的开发和改进^[37-41],以及对各种算法的比较和评估^[42-44]。

3 常见间接法建立 RIs 算法及应用

当前基于分离数据分布的常见的算法有 TMC、refineR、Hoffmann、Bhattacharya、Kosmic 等^[8,45]。

3.1 TMC 算法 TMC 算法是 WOSNIOK 等^[37]于 2019 年提出的,基本原理是从 Q-Q 图开始,对假定的功率正态分布的参数(λ 、 μ 、 σ)进行初步估计,再通过迭代精化,最后估计的参数用于计算 95% RIs。利用 TMC 算法建立 RIs 的研究包括:HAECKEL 等^[46-47]

用于尿酸和数据极端偏斜的肌钙蛋白 T 建立了按性别、年龄分组的 RIs,突破了传统 RIs 的局限性;DIRKS 等^[48]用 TMC 推导 TSH 和游离甲状腺素(FT4)的 RIs,TMC 在处理呈严重偏态分布的 TSH 数据上表现出色;CHEN 等^[49]用 TMC 推导癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 125 和糖类抗原 199 的 RIs,也有稳定的表现。

3.2 refineR 算法 refineR 算法是 AMMER 等^[38]于 2021 年提出的,采用三步逆建模方法,首先确定参数搜索区域和主峰,再采用多级网格搜索来搜索最佳模型参数,最后从最优模型中获得 RIs,该研究使用模拟的测试案例对碱性磷酸酶(ALP)、肌酐、血红蛋白(Hb)、FT4、TSH、谷氨酰转移酶进行测试,结果显示,除 TSH 外,剩余项目用 refineR 算法估算出的间接 RIs 与试剂厂商提供的 RIs 非常接近;AMMER 等^[50]的另一项研究推导 α -1 抗胰蛋白酶、醛缩酶、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、铜蓝蛋白(CER)、前白蛋白(PAB)、总蛋白(TP)、钠、游离三碘甲状腺素(FT3)、FT4、TSH 的 RIs,仅 TSH 和 PAB 的 RIs 与已建立的 RIs 相差大,剩余项目均相似;MUNEER 等^[17]应用 refineR 算法建立新生儿 TSH 的年龄依赖性 RIs,取得了较为理想的效果。此外,BOHN 等^[3]利用 refineR 算法为 16 种生化标志物建立了通用的间接法 RIs,其中 ALP、PAB、氯离子、乳酸脱氢酶、镁、磷酸盐、钾和 TP 的通用 RIs 在 9 个实验室和 5 个制造商中均通过了验证;refineR 算法还被用来建立血脂类、维生素类、同型半胱氨酸和血常规等项目的 RIs^[16,51-53]。尽管不同研究的结果存在差异,但普遍认为间接法建立 RIs 是一种值得考虑的方法。

3.3 Hoffmann 算法 Hoffmann 算法是 Hoffmann 于 1963 年提出,适用于正态分布的数据,这是一种基于正态分布原理的图形化算法,其核心依赖于 Q-Q 图和对所获得的散点图的主观视觉判断来确定线性区域^[39]。2010 年,KATAYEV 等^[40]提出了改良版 Hoffmann 法,然而,这一改进被质疑会改变算法的本质,使计算的 RI 只代表健康人群 77% 的分布^[54-55]。尽管如此,改良版 Hoffmann 法因被开发成了便捷的工具而被广泛应用;FLEMING 等^[5]利用实验室的患者数据库,采用改良版 Hoffmann 法为 266 个分析项目确定了基于性别和年龄的 RIs,涵盖从新生儿到老年人群的全年龄段;PLACZKOWSKA 等^[56]采用实验室数据建立了 TSH、FT4 的 RIs,与试剂商提供的 RIs 及相关文献研究结果相比,TSH 存在差异,而 FT4 则相似;改良版 Hoffmann 法还被用于建立维生素类、类固醇类及免疫球蛋白等项目的 RIs^[57-59]。

3.4 Bhattacharya 算法 与 Hoffmann 算法相似,

Bhattacharya 法也是一种基于图形分析的依赖正态分布的方法,主要用于识别健康/非健康人群混合分布中的正态分布。关于 Bhattacharya 法建立 RIs 的研究有:FREIRE 等^[60]利用该方法为青少年群体建立了空腹胰岛素的 RIs,与直接法建立的 RIs 相比,结果可靠;LI 等^[61]应用 Bhattacharya 法为特定仪器检测的 CER 建立了 RIs,为不同仪器间的比较提供参考;在一些方法学比较的研究中,Bhattacharya 法还被用于血清钙、维生素类、免疫球蛋白类项目^[51,59,62]。

3.5 Kosmic 算法 Kosmic 算法是 ZIERK 等^[41]于 2020 年对 TML 方法进行改进后提出的算法模型。该方法通过分析正常和异常分布的混合物来估计生理测试结果的分布,自动化程度高且稳健,基于 Web 工具无需本地安装。ZIERK 等^[41]对 Kosmic 算法进行了全面评估,使用病理数据比例较高的患者数据,Kosmic 算法构建出的 Hb、血小板计数的间接 RIs 也能够保持稳定;马超超等^[63]用 Kosmic 算法为 34 项生物化学分析项目建立 RIs,对数据分布近似正态分布的分析物,Kosmic 算法和非参数法推导的 RIs 展现出良好的一致性;SHAIKH 等^[64]利用 Kosmic 算法建立了凝血酶原时间和国际标准化比值的 RIs,结果与推荐的 RIs 相比有较高的一致性;Kosmic 算法还被用于甲状腺功能、维生素等多个项目的研究^[51,65]。

4 间接法建立 RIs 算法的结果比较

间接法算法的种类复杂多样,尚未建立统一的选择标准,且各种算法也缺乏权威且标准化的验证方式^[8],导致间接法建立 RIs 始终存疑。为了应对这一挑战,AMMER 团队开发的一个基准测试套件 RIBench,用于对间接方法进行定量评估,它通过模拟不同的数据分布和样本大小,对各种间接法算法进行全面测试和比较。通过 RIBench 对 TMC、refineR、Hoffmann 和 TML 进行了深入的比较研究发现,refineR 和 TMC 算法在处理偏态分布的数据时表现出色^[42]。而偏倚比则是一种更直接的评估方法,主要通过比较间接法得出的 RIs 与传统直接法或其他公认标准的差异来评估算法的准确性。通常生化项目计算得出的偏倚比 ≥ 0.375 被视为显著^[43]。该法因其简单易懂,结果直观,被较多研究采用^[44,53]。

除了上述 2 种方法的使用,还有很多研究以不同的方式进行算法的比较和评估。MA 等^[66]在间接法算法的比较上进行了较多研究:在一个关于建立老年人甲状腺激素的 RIs 的研究中,用 5 种间接法算法推导的 RIs 和通过招募健康老年人建立的直接法 RIs 进行比较以评估间接法算法;在建立 34 项生化分析物 RIs 的研究中,以通过对实验室数据严格的纳排后用非参数法建立的 RIs 作为标准和 KOSMIC 算法推

导的 RIs 进行比较,探讨影响一致性的原因^[63];利用 5 种算法建立胱抑素 C 的 RIs,直接比较 RIs 的一致性^[67]。YANG 等^[68]的研究则着力探讨了各种数据处理方式对不同间接法算法的影响,以评估不同数据。

5 小结与展望

随着间接法建立 RIs 的应用日益增多,新一代 RIs 的概念应运而生。当前新一代 RIs 是指能根据患者的性别和年龄自动选择合适的 RIs 的模型,能实时整合反映个体状态的各种数据,分析并给出更高精度和个体化的 RIs 的模型。未来间接法 RIs 将利用广泛的数据源和强大的算法(如机器学习),结合多维度特征(如遗传背景、生活方式)实现精细甚至动态的 RIs 划分,为临床决策提供精准和个性化支持。

参考文献

- [1] 尚红,陈文祥,潘柏申,等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. 中国卫生标准管理,2013,4(1): 17-21.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02:2023 医学实验室质量和能力认可准则[EB/OL]. (2023-06-01) [2024-10-03]. <https://www.cnas.org.cn/zxtz/911422.shtml>.
- [3] BOHN M K, BAILEY D, BALION C, et al. Reference interval harmonization; harnessing the power of big data analytics to derive common reference intervals across populations and testing platforms[J]. Clin Chem, 2023, 69(9): 991-1008.
- [4] BARAKAUSKAS V E, BOHN M K, BRANCH E, et al. Mining the gap: deriving pregnancy reference intervals for hematology parameters using clinical datasets[J]. Clin Chem, 2023, 69(12): 1374-1384.
- [5] FLEMING J K, KATAYEV A, MOORER C M, et al. Development of nation-wide reference intervals using an indirect method and harmonized assays[J]. Clin Biochem, 2022, 99: 20-59.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: EP28-A3c[S]. Wayne, PA: CLSI, 2010.
- [7] MARTINEZ-SANCHEZ L, MARQUES-GARCIA F, OZARDA Y, et al. Big data and reference intervals: rationale, current practices, harmonization and standardization prerequisites and future perspectives of indirect determination of reference intervals using routine data[J]. Adv Lab Med, 2020, 2(1): 9-25.
- [8] 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.
- [9] 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.

- [10] JONES G R D, HAECKEL R, LOH T P, et al. IFCC Committee on reference intervals and decision limits. Indirect methods for reference interval determination - review and recommendations [J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 57(1):20-29.
- [11] ZIERK J, ARZIDEH F, RECHENAUER T, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence [J]. Clin Chem, 2015, 61(7):964-973.
- [12] ZIERK J, HIRSCHMANN J, TODDENROTH D, et al. Next-generation reference intervals for pediatric hematology [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(10):1595-1607.
- [13] ZIERK J, ARZIDEH F, HAECKEL R, et al. Indirect determination of hematology reference intervals in adult patients on Beckman Coulter UniCell DxH 800 and Abbott CELL-DYN Sapphire devices [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5):730-739.
- [14] AMMER T, SCHÜTZENMEISTER A, PROKOSCH H U, et al. A pipeline for the fully automated estimation of continuous reference intervals using real-world data [J]. Sci Rep, 2023, 13(1):13440.
- [15] ZHENG J, TANG Y, PENG X, et al. Indirect estimation of pediatric reference interval via density graph deep embedded clustering [J]. Comput Biol Med, 2024, 169: 107852.
- [16] GALOZZI P, PADOAN A, MORETTI C, et al. Plasma lipids paediatric reference intervals; indirect estimation using a large 14-year database [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2024, 79(2):259-268.
- [17] MUNEEER S, AHMED S, AGRAVATT A K, et al. Harnessing the power of big data analytics-estimation of reference intervals for neonatal serum TSH in Pakistan using RefineR algorithm [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2024, 34(7):775-779.
- [18] BOHN M K, ADELI K. Physiological and metabolic adaptations in pregnancy; importance of trimester-specific reference intervals to investigate maternal health and complications [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2022, 59(2):76-92.
- [19] MA C, LI X, LIU L, et al. Establishment of early pregnancy related thyroid hormone models and reference intervals for pregnant women in china based on real world data [J]. Horm Metab Res, 2021, 53(4):272-279.
- [20] BARAKAUSKAS V E, BOHN M K, BRANCH E, et al. Mining the gap; deriving pregnancy reference intervals for hematology parameters using clinical datasets [J]. Clin Chem, 2023, 69(12):1374-1384.
- [21] DOCKREE S, SHINE B, IMPEY L, et al. Improving diagnostic accuracy in pregnancy with individualised, gestational age-specific reference intervals [J]. Clin Chim Acta, 2022, 527:56-60.
- [22] MIAO Q, LEI S, CHEN F, et al. A preliminary study on the reference intervals of serum tumor marker in apparently healthy elderly population in southwestern China using real-world data [J]. BMC Cancer, 2024, 24(1):657.
- [23] ASGARI S, HIGGINS V, MCCUDDEN C, et al. Continuous reference intervals for 38 biochemical markers in healthy children and adolescents: comparisons to traditionally partitioned reference intervals [J]. Clin Biochem, 2019, 73:82-89.
- [24] MOKHTAR K M. TSH continuous reference intervals by indirect methods: a comparisons to partitioned reference intervals [J]. Clin Biochem, 2020, 85:53-56.
- [25] MARKUS C, FLORES C, SAXON B, et al. Pregnancy-specific continuous reference intervals for haematology parameters from an Australian dataset; a step toward dynamic continuous reference intervals [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2021, 61(2):223-231.
- [26] LI K, HU L, PENG Y, et al. Comparison of four algorithms on establishing continuous reference intervals for pediatric analytes with age-dependent trend [J]. BMC Med Res Methodol, 2020, 20(1):136.
- [27] COSKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals; from theory to practice [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2022, 59(7):501-516.
- [28] FRASER C G, HARRIS E K. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 1989, 27(5):409-437.
- [29] 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.
- [30] LOH T P, RANIERI E, METZ M P. Derivation of pediatric within-individual biological variation by indirect sampling method; an LMS approach [J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(5):657-663.
- [31] LOH T P, METZ M P. Indirect estimation of pediatric between-individual biological variation data for 22 common serum biochemistries [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(5):683-693.
- [32] JONES G R D. 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.
- [33] DOYLE K, BUNCH D R. Reference intervals: past, present, and future [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2023, 60(6):466-482.
- [34] 宋文琪, 彭晓霞, 倪鑫. 卫生行业标准 WS/T 779—2021《儿童血细胞分析参考区间》解读及应用 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27):2124-2127.
- [35] BOHN M K, BAILEY D, BALION C, et al. Reference interval harmonization; harnessing the power of big data analytics to derive common reference intervals across populations and testing platforms [J]. Clin Chem, 2023,

- 69(9):991-1008.
- [36] FLEMING J K, KATAYEV A, MOORER C M, et al. Development of nation-wide reference intervals using an indirect method and harmonized assays [J]. Clin Biochem, 2022, 99: 20-59.
- [37] WOSNIOK W, HAECKEL R. A new indirect estimation of reference intervals: truncated minimum chi-square (TMC) approach[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(12): 1933-1947.
- [38] AMMER T, SCHÜTZENMEISTER A, PROKOSCH H U, et al. refineR: a novel algorithm for reference interval estimation from real-world data[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16023.
- [39] HOFFMANN R G. Statistics in the practice of medicine [J]. JAMA, 1963, 185: 864-873.
- [40] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(2): 180-186.
- [41] ZIERK J, ARZIDEH F, KAPSNER L A, et al. Reference interval estimation from mixed distributions using truncation points and the Kolmogorov-Smirnov distance[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1704.
- [42] AMMER T, SCHÜTZENMEISTER A, PROKOSCH H U, et al. RIBench: a proposed benchmark for the standardized evaluation of indirect methods for reference interval estimation [J]. Clin Chem, 2022, 68(11): 1410-1424.
- [43] OZARDA Y, ICHIHARA K, JONES G, et al. IFCC committee on reference intervals and decision limits (C-RIDL). Comparison of reference intervals derived by direct and indirect methods based on compatible datasets obtained in Turkey [J]. Clin Chim Acta, 2021, 520: 186-195.
- [44] ZHONG J, MA C, HOU L, et al. Utilization of five data mining algorithms combined with simplified preprocessing to establish reference intervals of thyroid-related hormones for non-elderly adults [J]. BMC Med Res Methodol, 2023, 23(1): 108.
- [45] MA C, YU Z, QIU L. Development of next-generation reference interval models to establish reference intervals based on medical data: current status, algorithms and future consideration [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2024, 61(4): 298-316.
- [46] HAECKEL R, WOSNIOK W, TORGE A, et al. Age- and sex-dependent reference intervals for uric acid estimated by the truncated minimum chi-square (TMC) approach, a new indirect method [J]. J Lab Med, 2020, 44(3): 157-163.
- [47] HAECKEL R, WOSNIOK W, TORGE A, et al. Reference limits of high-sensitive cardiac troponin T indirectly estimated by a new approach applying data mining. A special example for measurands with a relatively high percentage of values at or below the detection limit [J]. J Lab Med, 2021, 45(2): 87-94.
- [48] DIRKS N F, DEN ELZEN W P J, HILLEBRAND J J, et al. Should we depend on reference intervals from manufacturer package inserts? Comparing TSH and FT4 reference intervals from four manufacturers with results from modern indirect methods and the direct method [J]. Clin Chem Lab Med, 2024, 62(7): 1352-1361.
- [49] CHEN J, FAN L, YANG Z, et al. Comparison of results and age-related changes in establishing reference intervals for CEA, AFP, CA125, and CA199 using four indirect methods [J]. Pract Lab Med, 2023, 38: e00353.
- [50] AMMER T, SCHÜTZENMEISTER A, RANK C M, et al. Estimation of reference intervals from routine data using the refineR Algorithm: a practical guide [J]. J Appl Lab Med, 2023, 8(1): 84-91.
- [51] RIGO-BONNIN R, ALIART-FERNÁNDEZ I, ESCALANTE-VILANOVA A, et al. Calculation of reference intervals for the concentrations of α -tocopherol and retinol in serum using indirect data-mining procedures [J]. Clin Chim Acta, 2024, 561: 119822.
- [52] MA C, LI L, WANG X, et al. Establishment of reference interval and aging model of homocysteine using real-world data [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 846685.
- [53] GHAZIZADEH H, KATHRYN BOHN M, ESMAILY H, et al. Comparison of reference intervals for biochemical and hematology markers derived by direct and indirect procedures based on the Isfahan cohort study [J]. Clin Biochem, 2023, 116: 79-86.
- [54] JONES G, HOROWITZ G, KATAYEV A, et al. Reference intervals data mining: getting the right paper [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 144(3): 526-527.
- [55] HOLMES D T, BUHR K A. Widespread incorrect implementation of the hoffmann method, the correct approach, and modern alternatives [J]. Am J Clin Pathol, 2019, 151(3): 328-336.
- [56] PLACZKOWSKA S, TERPINSKA M, PIWOWAR A. Establishing laboratory-specific reference intervals for TSH and FT4 by use of the indirect Hoffman method [J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0261715.
- [57] SOBCZYŃSKA-MALEFORA A, KATAYEV A, STEED D, et al. Age- and ethnicity-related reference intervals for serum vitamin B12 [J]. Clin Biochem, 2023, 111: 66-71.
- [58] ANKER S C, MORGENSTERN J, ADLER J, et al. Verification of sex- and age-specific reference intervals for 13 serum steroids determined by mass spectrometry: evaluation of an indirect statistical approach [J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 61(3): 452-463.
- [59] CHAI J, SUN Z, ZHANG S, et al. An indirect approach for reference intervals establishment of immunoglobulin A, G and M: the combination of laboratory database and statistics [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2022, 82(4): 311-322.

• 综 述 •

结肠癌治疗中 5-氟尿嘧啶耐药机制和新治疗策略的研究进展

李婷婷¹综述,赵自云^{2△}审校

1. 山东第二医科大学医学检验学院, 山东潍坊 261053; 2. 康复大学青岛中心医院检验科, 山东青岛 266042

摘 要:结肠癌是人类消化系统常见的恶性肿瘤。5-氟尿嘧啶(5-FU)是结肠癌的一线治疗药物,可以单独或与其他化疗药物联用。但随着 5-FU 使用时长的增加,结肠癌细胞对其容易形成原发性及继发性耐药。近年来,针对 5-FU 耐药相关基因,在分子机制、动物模型、临床试验等不同层面取得了一定进展。该文从 DNA 损伤修复机制、三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运体表达增加、信号通路异常、核苷代谢酶异常、叉头框蛋白 M1 (FOXM1)等方面对 5-FU 耐药研究进展和治疗新策略进行综述,以为治疗结肠癌提供参考和依据。

关键词:结肠癌; 5-氟尿嘧啶; 耐药; 机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.016

文章编号:1673-4130(2025)11-1364-06

中图法分类号:R735.3+5

文献标志码:A

Advances of 5-fluorouracil resistance mechanism and new therapeutic strategies in the treatment of colon cancer

LI Tingting¹, ZHAO Ziyun^{2△}

1. School of Laboratory Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China; 2. Department of Medical Laboratory, the Affiliated Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao, Shandong 266042, China

Abstract: Colon cancer is a common malignant tumor in the human digestive system. 5-fluorouracil (5-FU) is a first-line treatment for colon cancer, which can be used alone or in combination with other chemotherapy drugs. However, with the increase of 5-FU use time, colon cancer cells are prone to develop primary and secondary resistance to 5-FU. In recent years, a lot of significant research progress has been made on 5-FU resistance related genes at different levels, such as molecular mechanisms, animal models, and clinical trials. This article reviews the latest research progress on 5-FU resistance in terms of DNA damage repair mechanisms, increased expression of adenosine triphosphate (ATP) binding box transporter, abnormal signaling pathways, abnormal nucleoside metabolizing enzymes, forkhead box protein M1 (FOXM1), etc., in order to provide reference and basis for the treatment of colon cancer.

Key words: colon cancer; 5-fluorouracil; drug resistance; mechanism

癌症是世界上仍未攻克的难题,人类对癌症的了解仍不完全清楚,全球范围内人类死亡原因中约有 16.8% 死于癌症^[1]。常见的癌症类型有肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和胃癌,其中结肠癌(CRC)的发病率位居第三,是癌症死亡的第二大原因。CRC 是人类消化系统中常见的恶性肿瘤,来源于结肠皮肤黏膜上皮,其典型机制为经腺瘤性息肉逐步发展为恶性肿瘤,好发于中老年人,其发病率和病死率呈逐年增长趋势。根据国际癌症研究机构统计数据,2022 年新增 190 多万 CRC 病例和 90.4 万死亡病例,占癌症病例和死亡病例的近十分之一^[2]。中国的 CRC 年新发病例约 55 万,并且约有 29 万例死亡与 CRC 相关^[3], CRC 发病率和死亡率在男性和女性中均位居第三,其发病率增高的原因主要是行为和饮食习惯的变化等。

另外,吸烟、饮酒等也是发病率增高的原因。

手术是早期 CRC 患者主要的治疗方式,当出现转移时,化疗就是治疗的首选方法,大部分患者在手术前后需要接受辅助化疗以及晚期姑息性治疗。CRC 治疗的主要药物有为 5-氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康和奥沙利铂等,其中 5-FU 已经广泛用于胃肠、胸部、卵巢等多个部位的恶性肿瘤治疗,是治疗 CRC 中最常见的化疗药。5-FU 是一种传统的肿瘤化疗药物,它是由尿嘧啶分子结构 5 位上的氢被氟替代从而得到的化合物。5-FU 发挥药理作用的主要机制是抑制胸苷酸合成酶(TS)的活性。5-FU 被注射到体内后,会在二氢嘧啶脱氢酶(DPD)的催化下被酶解,并形成活性形式 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸。后者一方面可以直接下调 TS 的表达水平;另一方面在亚甲基四

△ 通信作者, E-mail: zhaoziyun98@126.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250225.1357.002.html\(2025-02-25\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250225.1357.002.html(2025-02-25))