

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003921

陕西地区成年人凝血因子活性参考区间研究

颜楠¹, 齐昕², 陈楚³

(1.空军军医大学第一附属医院检验科, 西安 710032; 2.西安交通大学第一附属医院精准医学研究中心, 西安 710061;

3.陕西省中医医院检验科, 西安 710003)

【摘要】目的:探讨陕西地区成年人凝血因子活性水平, 重建西门子凝血因子活性检测试剂盒的成年人参考区间。**方法:**选取 2023 年 1 月至 2024 年 9 月于空军军医大学第一附属医院进行凝血因子活性检测的体检或就诊的人员, 根据纳入标准, 本研究最终纳入 391 例 18~60 岁健康成年受试者, 年龄分段标准分为 3 组, 青年组 (18~28 岁, $n=312$)、中青年组 (29~38 岁, $n=64$) 和中老年组 (39~60 岁, $n=15$), 均使用 Sysmex C5100 凝血分析仪及配套西门子凝血因子检测试剂检测凝血因子 II (Factor II, F II)、F V (Factor V)、F VII (Factor VII)、F VIII (Factor VIII)、F IX (Factor IX)、F X (Factor X)、F XI (Factor XI) 和 F XII (Factor XII) 的活性, 比较各组间凝血因子活性差异, 采用非参数法构建各因子的参考区间并对新旧参考区间进行验证。**结果:**F V 因子活性在各年龄组间差异存在统计学意义 ($\chi^2=10.99, P<0.001$), 线性回归分析发现纳入人群的 F II 活性随年龄减低 ($P=0.006$), F V ($P=0.001$) 和 F VIII ($P=0.008$) 活性随年龄增加。F IX ($t=3.613, P<0.001$) 和 F X ($t=4.892, P<0.001$) 活性在性别分组中的差异具有统计学意义。新建参考区间 F II (86%~152%)、F V (78%~156%)、F VII (65%~155%)、F VIII (77%~151%)、F IX (64%~117%)、F X (69%~158%)、F XI (63%~122%) 和 F XII (44%~126%), 通过 2 轮验证实验, 原参考区间全部无法通过验证, 新参考区间全部通过验证。**结论:**凝血因子活性在不同年龄段有差异, 且随年龄变化趋势不一致, 西门子试剂盒的参考区间无法满足临床需要, 本研究自建参考区间性能更具有优势。

【关键词】凝血因子活性; 陕西地区; 西门子; 参考区间; 非参数法**【中图分类号】**R446**【文献标志码】**A

Reference interval of coagulation factor activity among adults in Shaanxi, China

Yan Nan¹, Qi Xin², Chen Chu³

(1. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University;

2. Precision Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University;

3. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the level of coagulation factor activity among adults in Shaanxi, China, and to reestablish the reference interval of coagulation factor activity for adults measured by Siemens coagulation factor assay kit. **Methods:** The individuals who underwent physical examination or attended The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from January 2023 to September 2024 and underwent coagulation factor activity testing were selected, and according to the inclusion criteria, 391 healthy adults, aged 18~60 years, were enrolled and divided into 18~28 years group with 312 adults, 29~38 years group with 64 adults, and 39~60 years group with 15 adults. The Sysmex C5100 coagulation analyzer and the Siemens coagulation factor test reagent were used to measure the activity of Factor II (F II), Factor V (F V), Factor VII (F VII), Factor VIII (F VIII), Factor IX (F IX), Factor X (F X), Factor XI (F XI), and Factor XII (F XII), and the activity of these coagulation factors were compared between the groups. The nonparametric method was used to establish the reference intervals for each factor and verify the old and new reference intervals. **Results:** There was a significant difference in the activity of F V between the different age groups ($\chi^2=10.99, P<0.01$). Linear regression analysis showed that F II activity decreased with age in all included populations ($P=0.006$), and F V ($P=0.001$) and F VIII ($P=0.008$) activity increased with age. There were significant differences in the activity of F IX ($t=3.613, P<0.001$) and F X ($t=4.892, P<0.001$) between different sex groups. New reference intervals were establish for F II (86%~152%), F V (78%~156%), F VII (65%~155%), F VIII (77%~151%), F IX (64%~117%), F X (69%~158%), F XI (63%~122%), and F XII (44%~126%), and after two rounds of verification tests, the original reference intervals failed the test, while the new reference intervals

作者介绍: 颜楠, Email: 364880532@qq.com,

研究方向: 出血性疾病实验室诊断。

通信作者: 陈楚, Email: chuchen09cqmu@163.com。

基金项目: 吴阶平基金专项课题资助项目 (编号: 320.6750.2024-23-10)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250827.1437.010>

(2025-08-27)

passed the test. **Conclusion:** The activity of coagulation factors varies across different age groups, with an inconsistent changing trend with age. The reference interval of Siemens kit cannot meet the clinical needs, and the reference intervals established in this study have more advantages.

【Key words】coagulation factor activity; Shaanxi area; Siemens; reference interval; nonparametric method

凝血因子是维持血液正常功能的重要组成部分,其活性水平直接影响出血和血栓等并发症的发生风险^[1]。在临床上,评估凝血功能状态通常通过检测凝血因子的活性水平来实现,而凝血因子活性的参考区间作为衡量个体凝血功能异常程度的重要依据,对于临床医生精准诊断和干预具有重要意义^[2]。

然而,在实际应用中,由于不同人种,不同地区间的人种凝血因子活性可能存在较大的差异性,使得凝血因子活性的参考区间也出现了不一致性。如果不能结合本地区情况,这种不一致可能导致检测结果的可靠性下降,进而增加因参考区间异常而产生的异常报告率,从而影响临床诊疗决策的准确性。为了解决这一问题,本研究采用间接法重新测定使用西门子试剂在陕西地区成人凝血因子活性的参考区间,并通过与已发表文献中的数据进行对比验证,以期为该地区临床医生更准确地掌握成人凝血因子正常水平提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2023 年 1 月至 2024 年 9 月于空军军医大学附属第一医院接受凝血因子检测的受检者,纳入标准:①年龄 18~60 岁;②体检结果正常。排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②出血/血栓病史;③检测前 2 周服用华法林、利伐沙班、达比加群或氯吡格雷等抗凝/抗血小板药物。研究对象涵盖妇科常规筛查、骨科关节脱位、口腔颌面畸形、美容整形及神经功能异常患者

1.2 仪器与试剂

日本 Sysmex 公司生产的 CS5100 全自动凝血分析仪及配套的西门子凝血因子活性检测试剂。

1.3 标本来源

用 3.2% 枸橼酸钠抗凝管采集就诊患者或健康体检者外周静脉血 4 mL, 3 000 r/min, 离心 15 min 获得乏血小板血浆,即时上机检测,上机前进行正常水平的室内质控。

1.4 参考区间建立和验证

参考区间建立采用 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。

从 2024 年 9 月体检或美容矫形人群中抽出 20 个样本,如果 20 例参考个体中只有不超过 2 例(≤ 2 例)的观察值超出原始参考区间,即通过验证,若有 5 例或超过 5 例(≥ 5 例)超出参考限,则没有通过验证,若有 3 例或 4 例超过参考限,再选 20 个参考个体进行验证,循环验证只进行 2 轮^[3]。

1.5 统计学方法

本研究采用 MedCalc 15.2 统计软件(MedCalc Software, Ostend, Belgium)进行数据分析。线性回归分析年龄与因子活性之间的相关性,计量资料经 Shapiro-Wilk 检验确认正态性后,符合正态分布者以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验(方差齐性经 Levene 检验确认);非正态分布资料以中位数(四分位距) $[M_d(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,必要时进行 Dunn 事后两两比较。计数资料以例数(百分比) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法(当理论频数 < 5 时)。所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$

2 结果

2.1 一般资料

本研究通过纳排标准,获得有效数据 391 例,根据年龄段进行分组,各组纳入人数,病来源,因子活性水平等见表 1, FV 因子活性在各组间有差异($P < 0.001$)。线性回归分析所有纳入人群因子活性与年龄的变化趋势, FII 活性随年龄减低($P=0.006$), FV ($P=0.001$)和 FVIII ($P=0.008$)活性随年龄增加,见图 1。

2.2 不同性别对因子活性的影响

男性组和女性组的因子活性,男性组 IX 和 X 因子活性高于女性组,差异具有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

2.3 不同参考区间对比

采用 95% 作为参考区间的置信区间,获得的各项目分别在男性、女性和总体 3 组中的参考区间,各分组与说明书提供的参考区间存在差异,见表 3。

2.4 参考区间验证

使用重新抽取的以择期整形美容患者 20 例为验证样本,分别对因子活性的新旧参考区间进行验证。第一轮验证, FVIII、FIX、FX 的原参考区间没有能通过验证但进行二轮验证, FVIII、FIX、FXI 和 FXII 的新参考区间没有通过验证但进行二轮验证。重新抽取新的 20 个样本进行验证,原参考区间组无因子通过验证,新参考区间均通过验证,见表 4。

表 1 不同年龄组因子表达水平比较($\bar{x} \pm s; n, \%$)

指标	18~28 岁组(n=312)	29~38 岁组(n=64)	39~60 岁组(n=15)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	22.3 ± 2.8	32.3 ± 2.5	50.8 ± 7.3	159.87	<0.001
性别				3.52	0.172
男	117(37.50)	17(26.56)	7(46.67)		
女	195(62.50)	47(73.44)	8(53.33)		
来源				84.46	<0.001
妇科生殖	1(0.32)	2(3.13)	0(0.00)		
骨科疾病	0(0.00)	0(0.00)	6(40.00)		
美容矫形	307(98.40)	56(87.50)	3(20.00)		
其他	4(1.28)	6(9.38)	6(40.00)		
F II (%)	116.2 ± 19.4	114.7 ± 16.0	100.3 ± 18.2	0.03	0.870
F V (%)	110.9 ± 20.1	120.9 ± 22.6	123.8 ± 20.3	10.99	<0.001
F VII (%)	99.6 ± 24.0	105.8 ± 26.2	107.5 ± 32.1	2.46	0.120
F VIII (%)	109.4 ± 21.7	108.6 ± 16.7	128.4 ± 44.3	1.36	0.240
F IX (%)	84.7 ± 12.9	86.5 ± 15.3	88.2 ± 17.8	0.01	0.920
F X (%)	84.7 ± 12.9	107.3 ± 24.7	98.2 ± 33.9	0.09	0.760
F XI (%)	91.6 ± 16.1	94.7 ± 16.9	83.5 ± 22.1	1.73	0.190
F XII (%)	77.1 ± 21.5	76.4 ± 20.6	68.0 ± 25.4	0.06	0.810

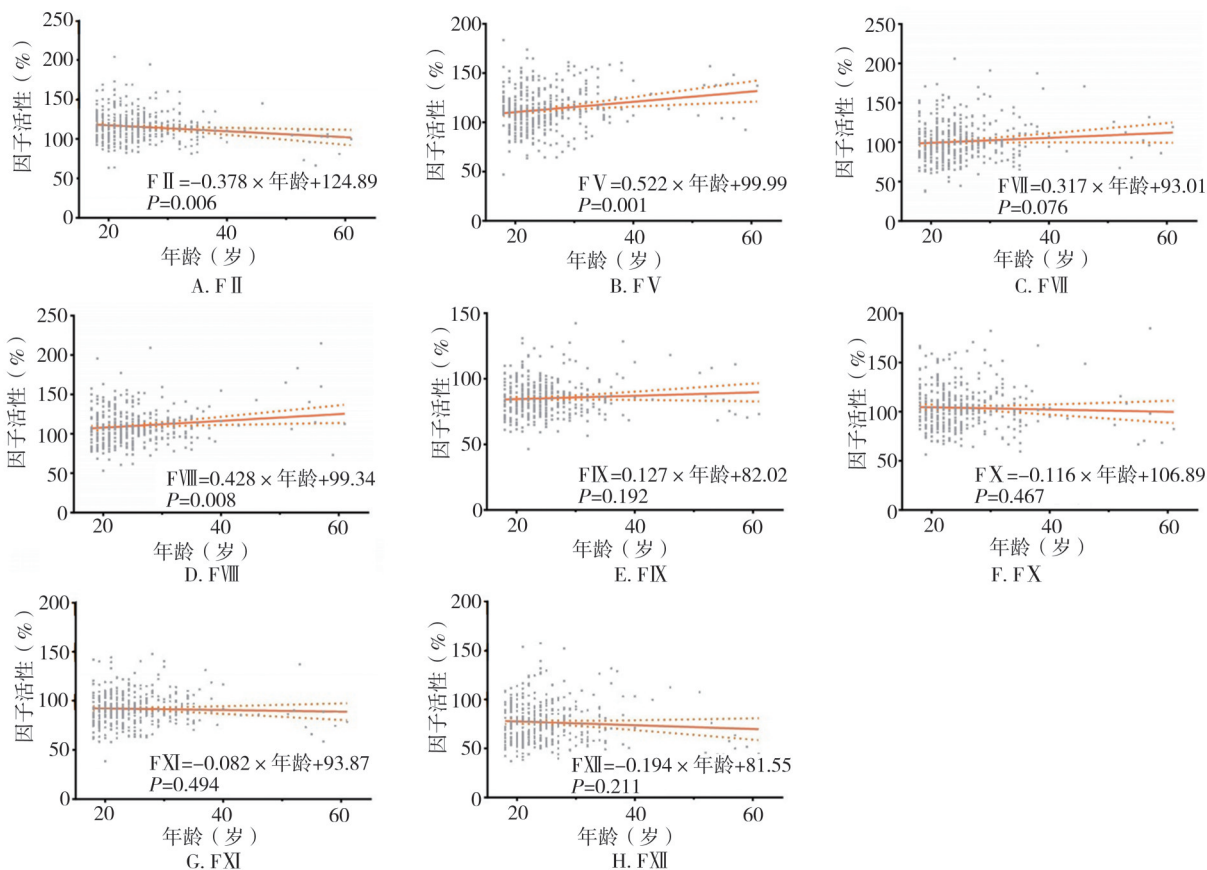


图 1 成年人凝血因子活性与年龄的相关性

表 2 性别对因子活性影响($\bar{x} \pm s$)

指标	年龄(岁)	F II (%)	F V (%)	F VII (%)	F VIII (%)	F IX (%)	F X (%)	F XI (%)	F XII (%)
男	24.8 ± 8.4	115.7 ± 22.2	115.4 ± 21.8	102.5 ± 27.6	110.3 ± 24.8	88.4 ± 15.0	111.0 ± 26.3	92.4 ± 18.8	76.9 ± 21.5
女	25.1 ± 6.1	115.2 ± 17.1	111.6 ± 20.3	100.0 ± 23.1	109.9 ± 21.1	83.3 ± 12.2	99.9 ± 18.2	91.4 ± 15.2	76.5 ± 21.6
t 值	0.501	0.269	1.727	0.993	0.193	3.612	4.892	0.550	0.154
P 值	0.616	0.788	0.085	0.321	0.847	<0.001	<0.001	0.583	0.878

表 3 凝血因子活性水平参考区间的性别差异及总体分布 (%)

凝血因子	男性参考区间	女性参考区间	总体参考区间	说明书参考区间
F II	84~168	89~150	86~152	70~120
F V	75~156	78~148	78~156	70~120
F VII	65~170	65~145	65~155	70~120
F VIII	73~153	79~158	77~151	70~150
F IX	62~125	65~109	64~117	70~120
F X	69~168	67~135	69~158	70~120
F XI	63~125	62~122	63~122	70~120
F XII	43~121	44~128	44~126	70~150

表 4 新旧参考区间的验证结果 (n, %)

凝血因子	原参考区间(未通过数)		是否通过	新参考区间(未通过数)		是否通过
	第 1 次验证(n=20)	第 2 次验证(n=20)		第 1 次验证(n=20)	第 2 次验证(n=20)	
F II	5(25.00)		否	0(0.00)		是
F V	8(40.00)		否	2(10.00)		是
F VII	6(30.00)		否	1(5.00)		是
F VIII	4(20.00)	3(15.00)	否	3(15.00)	2(10.00)	是
F IX	4(20.00)	4(20.00)	否	3(15.00)	2(10.00)	是
F X	4(20.00)	3(15.00)	否	1(5.00)		是
F XI	8(40.00)		否	4(20.00)	1(5.00)	是
F XII	12(60.00)		否	4(20.00)	1(5.00)	是

3 讨论

参考区间的概念是 Grasbeck R 和 Saris NE^[4]1969 年首次提出的。目前,临床上使用的各项目参考区间均来自文献、书刊或提供诊断产品公司的说明书,这也是当今各国的现状。但检验科在使用这样的参考区间报告患者的检测结果前,按照目前的管理要求必须对每个检测项目的参考区间给予验证或确认,证实该参考区间适用于医院的患者群体^[5]。研究者在使用本单位的凝血报告时,发现凝血因子活性异常值偏多,可能存在参考区间的偏移,因此想通过探讨成年人凝血因子活性的差异,同时验证现有参考区间并进一步制定更适宜的本地区参考区间。

目前国内凝血因子活性检测试剂来源主要依靠于思塔高、沃芬和西门子这 3 种进口试剂。凝血因子活性存在明显的地域以及人种差异,所以进口试剂参考区间的引用研究均以生产地所在区域为研究背景,当这些试剂引入中国后,应该进行相应的验证或修订以适合中国人群的需要^[6-7]。本研究在使用西门子试剂进行检测中发现,部分疑似正常人群凝血因子活性频繁出现超出参考区间情况,根

据《WS/T 402—2024 临床实验室检验项目参考区间的制定》中的要求验证了西门子凝血因子活性检测试剂盒所附参考区间的合理性,发现说明书参考区间并不适合中国西北人群^[3]。同时,对比了思塔高公司的参考区间发现,不同公司试剂的参考区间并不一致,且某些因子活性的参考区间具有较大差异^[6]。随后本课题组使用间接法重新建立中国西北人群西门子凝血因子活性试剂的参考区间^[3,8]。

本研究中发现 F V 和 F VIII 活性随年龄增高,这与沈隽霏等^[8]关于献血者血浆中凝血因子活性的研究中,这 2 个因子的活性随年龄增高的结果相似,但在该研究中 F V 因子活性变化差异无统计学意义,但是本研究发现 F V 随年龄增高差异有统计学意义,且 F V 因子活性与之前的研究相比,活性差异加大。因为 F V 因子为不稳定因子,且检测试剂、设备等均不一致,可能是造成结果差异的主要原因。

在不同性别人群因子活性对比中, F IX 和 F X 在男性群体中的活性更高。在孙振秀等^[9]研究中男性 F IX 活性虽然高于女性,但是差异无统计学意义。Henkens CM 等^[10]测量了 393 个健康的献血者中的总蛋白 S, 蛋白 C 和 F X, 以评估与性别, 激素状态和年龄相关的差异, 女性的所有测量蛋白质与男性相比均较低。而在 Favaloro EJ 等^[11]在 2005 年 Blood 杂

志中发表的研究却表明在性别方面,F II、F VII、F X、F IX、F X、F XI 和 F XII 的女性水平较高($P<0.05$)。对比纳入人群特征显示,受试者年龄明显高于本研究队列,且受试区域为澳大利亚。这也表明,不同地区、人种、年龄之间的因子活性存在较大差异,有必要针对不同区域对因子活性的正常人参考区间进行验证或自检。

新旧参考区间进行验证结果中西门子试剂说明书所附因子活性参考区间均无法通过验证,新建参考区间通过 2 次验证后全部通过。且新建参考区间 F XII 活性与西门子试剂说明书参考区间差异较大,与思塔高试剂的较为接近^[6]。Gordon EM 等^[12]发现东方人群 F XII 滴度水平明显低于白种人,仅仅为白种人的一半左右。东方人种 F XII 活性为(0.23~0.68) U/mL,平均(0.46 ± 0.15) U/mmL,白种人 F XII 活性为(0.78~1.70) U/mL,平均(1.00 ± 0.24) U/mL。Han Y 等^[13]研究发现,中国人群 95% 的受试者的 F XII 活性在 47%~160.25%,没有证据表明有性别或年龄的影响。位于翻译起始密码子上游 46 位的已知 C/T 多态性的特定序列与 FXII 的活性相关。T 等位基因纯合子,其等位基因频率为 0.69,与 C 等位基因纯合子或 C/T 杂合子的受试者相比,其因子活性明显降低。

本研究探讨了以陕西为代表的西北人群凝血因子活性的表达趋势,并且结合临床实际应用中发现的缺陷,结合医院临床特点,使用非参数法重建了西门子试剂的参考区间,新的参考区间更有利于临床掌握凝血因子缺乏的程度,减少不必要的临床治疗。但参考区间的制定受限于未使用直接法,准确性有所欠缺,需要更多的实验数据进行累积验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 颜楠:数据收集和整理;齐昕:统计学分析和做图;陈楚:研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写

参 考 文 献

- [1] 余丹丹,刘 蔚,张 磊. 获得性凝血因子缺乏症的发病机制、诊断与治疗[J]. 中华血液学杂志,2023,44(11):956-962.
Yu DD, Liu W, Zhang L. Pathophysiology, diagnosis, and therapy for the management of acquired clotting factor deficiency[J]. Chin J Hematol, 2023,44(11):956-962.
- [2] 张贇和,潘 娟,楚小雪,等. 手术诱发获得性凝血因子 V 抑制物并发致命性出血 1 例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志,2024,45(S1):36-39.
Zhang YH, Pan X, Chu XX, et al. Acquired factor V inhibitor induced by surgical trauma complicated with fatal hemorrhage: a case report and literature review[J]. Chin J Hematol, 2024,45(S1):36-39.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间的制定:WS/T 402—2012[S]. 北京:中国标准出版社
Ministry of Health of the People's Republic of China. Define and determine the reference intervals in clinical laboratory: WS/T 402—2012[S]. Beijing:Standards Press of China.
- [4] Grasbeck R, Saris NE. Establishment and use of normal values[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1969,26(Suppl 110):62-66.
- [5] 冯仁丰. 关于实验诊断“参考区间”的问题[J]. 诊断学理论与实践,2014,13(2):223-225.
Feng RF. On the “reference interval” of experimental diagnosis[J]. J Diagn Concepts Pract, 2014,13(2):223-225.
- [6] 刘朝阳,方曼莉,徐樱妹,等. STAGO 全自动凝血仪在人凝血因子活性测定上的应用[J]. 中国生物制品学杂志,2015,28(12):1305-1310.
Liu ZY, Fang ML, Xu YM, et al. Application of full-automatic STAGO coagulation analyzer in determination of human coagulation factor activity[J]. Chin J Biol, 2015,28(12):1305-1310.
- [7] 寿玮龄,吴 卫,范连凯,等. 凝血因子、易栓症筛查三项及血管性血友病因子抗原的临床检测性能评价[J]. 协和医学杂志,2014,5(3):278-282.
Shou WL, Wu W, Fan LK, et al. Performance evaluation of clinical detection of coagulation factors, protein S, protein C, anti-thrombin III, and von willebrand factor antigen[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2014,5(3):278-282.
- [8] 沈隽霏,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.
Shen JF, Song BB, Pan BS. Establishment of biological reference intervals by indirect method[J]. Lab Med, 2015,30(4):391-396.
- [9] 孙振秀,吴玉清,吴振军,等. 献血者血浆中凝血因子检测结果分析与研究[J]. 中国输血杂志,2010,23(11):972-973.
Sun ZX, Wu YQ, Wu ZJ, et al. Analysis and study on the detection results of coagulation factors in blood donors' plasma[J]. Chin J Blood Transfus, 2010,23(11):972-973.
- [10] Henkens CM, Bom VJ, Van der Schaaf W, et al. Plasma levels of protein S, protein C, and factor X: effects of sex, hormonal state and age [J]. Thromb Haemost, 1995,74(5):1271-1275.
- [11] Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, et al. Cross-laboratory audit of normal reference ranges and assessment of ABO blood group, gender and age on detected levels of plasma coagulation factors[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2005,16(8):597-605.
- [12] Gordon EM, Donaldson VH, Saito H, et al. Reduced titers of hageman factor (factor XII) in orientals[J]. Ann Intern Med, 1981,95(6):697-700.
- [13] Han Y, Zhu T, Jiao L, et al. Normal range and genetic analysis of coagulation factor XII in the general Chinese population[J]. Thromb Res, 2015,136(2):440-444.

(收稿:2025-03-08;修回:2025-07-21;录用:2025-07-23)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

颜楠,齐昕,陈楚. 陕西地区成年人凝血因子活性参考区间研究[J]. 重庆医科大学学报,2026,51(4):576-580.