**团体标准**

**《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》编制说明**

《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》编制组

2022 年 9月

# 工作简况

1. 项目概况

本项目于2022年3月15日正式立项启动，项目名称为《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》团体标准的建立，标准文件归口单位为广东省质量协会。

1. 起草单位

广州金域医学检验集团股份有限公司、华中科技大学同济医学院附属同济医院、中山市博爱医院、中南大学湘雅医院附属株洲医院、福建省儿童医院、仙桃市第一人民医院、内蒙古自治区人民医院、中国人民解放军北部战区总医院、广州市妇女儿童医疗中心。

1. 起草人：

赵蓓蓓、罗小平、佘旭辉、禤学怡、梁嘉威、吴薇、严学勤、王炜、刘晖、杨凡、刘炎洁、魏兵、胡丹丹。

# 制定标准的必要性、目的和意义

1. 必要性

胰岛素样生长因子-1（Insulin-like growth factor 1 ,IGF-1）是一类多功能细胞增殖调控因子，对机体的生长发育、代谢、免疫调节等有重要作用。血清IGF-1的准确检测在生长激素分泌异常的疾病诊断和管理等方面具有广泛的临床应用，常用来协助诊断生长激素缺乏症（Growth hormone deficiency, GHD）和肢端肥大症，或对使用生长激素治疗的儿童进行用药的安全监测和疗效评估。

影响人体血清IGF-1绝对浓度差异的因素有多种，除年龄和性别外还有遗传背景、青春期发育情况、营养状态、疾病等。另外地域对血清IGF-1的影响也是复杂的，人种可能是其中一项重要因素，即使采用相同的检测方法和同样的检测试剂盒，不同的实验室得到的IGF-1参考值水平也会有差异。所以采用其他地区参考区间来诊断本地区儿童生长障碍，缺乏地域特性，需要对每种测定方法建立特定的参考区间，并对参考人群应用明确的通用纳入标准。

现有用于临床的IGF-1检测参考区间都是基于西方人群所建立，国内并无针对中国人群的IGF-1检测参考区间。然而，国外人群的参考区间并不能真实反映中国人群IGF-1的真实水平状况。金域医学采用高分辨质谱法对1483例中小学生健康体检血清样本进行检测并对不同年龄、性别的血清IGF-1水平进行统计分析，发现此中国青少年人群的参考区间与美国 Quest 建立的参考区间存在显著差异，中国人群的青春期IGF-1 峰值所对应的年龄有显著前移趋势。因此基于初步分析，认为不同种族之间 IGF-1 水平是存在较大差异的，有必要建立中国人群的 IGF-1 参考区间。

1. 目的

建立中国全年龄段人群IGF-1参考区间，明确全年龄段中国人群IGF-1的参考区间的年龄、性别区别及变化趋势。

1. 意义

通过制定中国全年龄段人群的IGF-1参考区间，明确IGF-1的年龄、性别变化趋势，为中国人群生长激素缺乏症和肢端肥大症的诊断、预后判断、疗效评价及健康监测提供重要依据，填补了国内对于IGF-1检测项目参考区间规范的空白。该项目对于不同医院检验结果互认有重要意义，也为其他临床检验项目参考区间的建立提供借鉴依据。

# 三、主要起草过程

1. 预研阶段

2021年\*月金域医学成立IGF-1检验项目参考区间项目组，项目组人员涵盖临床医师、检验技师。项目组设立严格参考个体筛选标准。2021年6月～2022年\*月进行实验。研究在东北、华北、西北、华东、华南、西南6地区健康全年龄段居民进行参考样本收集，年龄涵盖0岁～90岁，按照年龄、性别对入组参考个体进行分组。本研究经过单位伦理委员会批准，同时获纳入入组个体本人、父母或监护人（年龄小于18岁）知情同意。通过制作招募海报、收集调查问卷和知情同意书、进行体格检查及实验室筛查选取符合要求的健康个体。

本研究采用无添加剂真空采血管（不含任何抗凝剂）对参考个体进行血液采样。参考个体采血前1天晚餐后至第二天上午采血前禁食，禁食时间婴幼儿4～6小时，其他人群8h-14h。受检者取坐位，自肘前静脉采血。血液采用真空采血方式，样品在采集后2小时内及时分离血清，2℃～8℃冷藏保存，检查并剔除溶血、黄疸、脂血样品。采用超高效液相串联高分辨质谱仪及其配套试剂分析系统对参考样本的血清样品进行IGF-1检测分析及质量控制，分析系统于参考个体血清样品分析前进行分析性能评估。分析性能符合要求后进行血清样品分析，每份血清样品分析一次。对检测原始数据按照Dixon等的方法检查并剔除各组离群值后，进行正态性分析，按性别、年龄分组后，采用非参数方法分别计算各实际参考样本组参考值的2.5百分位数和97.5百分位数作为参考下限和参考上限，根据临床意见对参考限进行适当取整形成参考区间。

1. 起草阶段

本标准制定过程中，成立了标准起草小组并确定责任分工。起草人员认真查阅标准制定的有关文件，对标准的格式、内容、术语表达方式等进行了深入学习，遵循GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写规则》所规定的标准撰写要求和格式进行编写，在充分掌握大量一手资料的基础上，进一步进行了分析整理，起草小组完成了标准征求意见稿。

1. 征求意见阶段

在充分掌握大量一手资料和实验验证的基础上，进一步进行了分析整理，为该标准的修订提供理论依据和技术支撑，根据查新、实验验证、调研结果，归纳整理资料，形成初审稿。起草小组认真查阅了标准制定的有关文件，在调查研究及大量调研工作基础上将所有资料归类分析，形成团体标准《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》征求意见稿。将征求意见稿、编制说明发给相关的医疗机构、科研院所、大专院校等进行征求意见。征求意见过程中遵循民主性、代表性的原则，征求了\*\*家单位意见，共收到反馈意见\*\*条，其中采纳\*\*条、未采纳\*\*条（见表\*\*）。在此基础上，对专家的意见进行认真梳理汇总，最终形成送审稿。

表2: 征求意见反馈表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 标准条文号 | 提出单位（专家） | 处理意见 | 备注 |
| 1 |  |  | 不采纳 |  |

1. 审查阶段

2022年\*\*月\*\*日，广东省质量协会组织召开了《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》送审稿审核会，来自\*\*\*等单位的\*\*位专家出席会议，并组成标准审核专家组。

会上，标准修订工作组汇报了标准制定情况及有关情况，标准送审专家组听取并审阅了标准修订工作组提交的《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》送审稿。与会专家对《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》文本进行了逐章逐条地审查，并提出了修改意见。经充分讨论，审查专家组一致同意通过《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》的审查。

1. 报批阶段

标准起草小组根据专家组意见对送审稿作了进一步的修改和完善，形成报批材料，提交\*\*\*报批

# 四、制定标准的原则和依据、与现行法律、法规、标准的关系

1. 原则

本标准遵循“客观、准确、规范、科学”的原则，针对目前中国人群IGF-1参考区间建立现状，规定了中国人群IGF-1参考区间及其应用，使中国人群IGF-1参考区间更具有科学性和规范性。在标准制定过程中力求做到：技术内容叙述正确无误；语言阐述简明易懂；标准构成严谨合理；内容编排、层次划分等符合逻辑及规定。

1. 依据

WS/T 225 临床化学检验血液标本的收集与处理、WS/T 402 临床实验室检验项目参考区间的制定。

1. 与现行法律、法规、标准的关系

本标准符合现行的法律法规要求，注重标准的可操作性。本标准无相同的国家标准，无与本标准有冲突、矛盾和相关的强制性（国家、行业、地方、团体）标准，具备协调一致性。

# 五、主要条款的说明，主要技术指标、参数、试验验证

1. 年龄范围与性别的依据

年龄和性别是主要影响人体血清IGF-1绝对浓度差异的因素之一。人出生后IGF-1水平随年龄升高，青春发育前大致与成人相似，青春发育期后下降，18岁以后IGF-1水平达成人水平，随着年龄的增长呈现缓慢下降的趋势。出生后男性、女性IGF-1水平有差异，在高峰值后成人变化趋势男女相似。基于年龄和性别对IGF-1的影响，本标准对全年龄及性别建立对应的IGF-1参考区间。

1. 试验方法的选择依据

本标准采用超高效液相串联高分辨质谱仪及其配套试剂分析系统对参考样本的血清样品进行IGF-1检测分析，该检测系统满足中华人民共和国卫生行业标准WS/T 402 临床实验室检验项目参考区间的制定中对参考区间建立检测系统的要求。由于化学发光法检测血清IGF-1常规检测中存在校准品无溯源性或溯源性不明确等问题，其结果的一致性和准确度不够理想，而高分辨质谱法检测血清IGF-1具有定量准确、性能稳定等优势，且该方法根据最新国际参考物质（WHO/NIBSC 02/254）进行检测结果溯源。故本标准使用高分辨质谱法建立血清IGF-1参考区间，填补了国内对于IGF-1检测项目参考区间规范的空白，明确IGF-1的年龄、性别变化趋势，为中国人群的生长激素缺乏症和肢端肥大症提供诊断，对使用生长激素治疗的儿童进行用药的安全监测和疗效评估。由于高分辨质谱法定量准确，结果可溯源，本标准对于不同医院检验结果互认有重要意义，也为其他临床检验项目参考区间的建立提供借鉴依据。

1. 附录A.1中的条款主要引自于中华人民共和国卫生行业标准WS/T 402-2012临床实验室检验项目参考区间的制定。引用理由为临床检验项目参考区间建立步骤具有普遍性、通用性，故本标准引用WS/T 402—2012临床实验室检验项目参考区间的制定中的相应条款。
2. 根据中华人民共和国卫生行业标准WS/T 402 临床实验室检验项目参考区间的制定文件：筛选参考个体时，应尽可能排除对结果有影响的因素，并设计详尽的调查问表以排除不符合要求的个体。本标准根据已有报导影响IGF-1浓度水平的因素，并结合临床医师的指导意见，最终挑选出主要筛选标准，并设计相应的调查表。
3. 根据中华人民共和国卫生行业标准WS/T 402 临床实验室检验项目参考区间的制定文件：建立参考区间时每组参考个体至少120人。本课题研究对象为全年龄段中国人群，血液样本收集难度较大。通过课题组的组织协调，在医院、体检中心、公益基金的协助下，与志愿者或志愿者监护人沟通并发放问卷调查，最终完成了既定要求。
4. 邀请临床医师参加

本标准为全年龄段中国人群临床检验项目参考区间建立的研究，从项目的设计、入组、筛选、临床验证等都需要临床医生的参与，因此本标准纳入临床医生多名参与标准制定。特别是IGF-1对儿童及青少年生长发育具有重要意义，本项目纳入多名临床儿科医生进行临床研究指导，为本研究提供临床参考意见。

# 六、重大分歧意见的处理经过、依据和结果

在征求意见和审查中，未见重大分歧意见。

# 七、采用国际标准或国外先进标准的，说明采用程度，以及国内外同类标准水平的对比情况

未采用国际标准或国外先进标准。

参考个体选择、参考样本分析前准备、参考值数据的检测、要求和分析、参考值分析、参考区间验证、参考区间确定等借鉴了中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 402—2012临床实验室检验项目参考区间的制定中的条款。

# 八、贯彻标准的措施建议

1. 技术措施

在此参考区间实施过程中，会同各级监管部门，严格要求医疗机构按照标准规定进行参考区间的适用性验证、评估、应用及建立，规范参考个体筛选、处理血清样品、检测系统性能分析、获取参考值及统计处理步骤，提高本标准应用范围，减少检测系统分析质量引起的参考区间不适用现象。

1. 管理措施

提高本标准重视程度，拓宽标准获得渠道，加强宣传培训。推动各地监管部分及各级医疗机构、临床医生执行本标准，逐项对照抓好落实。此标准的执行可以在一定范围内规范临床诊疗常规，推动检验质量评价，对不同医院间检验结果互认有重要意义，使医疗机构在建立和使用参考区间有据可循。

1. 实施方案

本标准由广东省质量协会批准发布及监督实施。

# 九、预期经济效益

1. 经济效益

通过制定中国人群的IGF-1参考区间，能够为生长激素缺乏症和肢端肥大症的诊断、对使用生长激素治疗的儿童进行用药的安全监测和疗效评估，减少在不同医院间的检查次数，控制不必要的重复检查，合理指导治疗用药，减少患者的经济负担。

1. 社会效益

本标准填补了国内对于中国人群血清IGF-1参考区间标准规范的空白。该项目将对不同医院检验结果互认有重要意义，也为其他临床检验项目参考区间的建立提供了借鉴依据。

# 十、参考文献及其他需要说明的事项

[1] Cox HD, Lopes F, Woldemariam GA, Becker JO, Parkin MC, Thomas A, Butch AW, Cowan DA, Thevis M, Bowers LD, Hoofnagle AN. Interlaboratory agreement of insulin-like growth factor 1 concentrations measured by mass spectrometry. Clin Chem, 2014, 60(3):541-8.

[2]Bystrom C, Sheng S, Zhang K, Caulfield M, Clarke NJ, Reitz R. Clinical utility of insulin-like growth factor 1 and 2: determination by high resolution mass spectrometry. PLoS One, 2012, 7(9):e43457.

[3]Zhu H, Xu Y, Gong F, Shan G, Yang H, Xu K, Zhang D, Cheng X, Zhang Z, Chen S, Wang L, Pan H. Reference ranges for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) in healthy Chinese adults. PLoS One, 2017, 12(10):e0185561.

 《血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）参考区间》标准起草小组

2022年\*月