

• 临床研究 •

化学发光酶分析法检测血清1,5-脱水-D-山梨醇的相关影响因素及参考区间的建立

徐芊昊¹, 付煜¹, 汪嘉辰¹, 柳和春¹, 付麒¹, 李悦², 陈恒¹, 杨涛^{1*}¹南京医科大学第一附属医院内分泌科,²儿科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析影响血清1,5-脱水-D-山梨醇(1,5-anhydro-D-glucitol, 1,5-AG)水平的相关因素,并建立参考区间。方法:收集2021年8—11月江苏省南京市及周边地区流行病学调查中年龄20~72岁的873例受试者,进行问卷调查、体格检查和血清1,5-AG等常规临床血液指标检测。根据纳入排除标准将人群分成不同疾病组,采用 t 检验分析不同组别血清1,5-AG水平的差异,根据Pearson相关性分析及多因素线性回归计算各指标与血清1,5-AG的相关性,以5%百分位数作为血清1,5-AG水平参考区间下限。结果:血清1,5-AG与性别、体重指数(body mass index, BMI)、身体圆度指数(body roundness index, BRI)、空腹血糖、空腹胰岛素、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、总胆固醇、碳水供能存在显著相关($P < 0.05$)。在研究对象中筛选出表观健康人群组、糖尿病组、高血压组、高脂血症组、空腹血糖受损组、糖耐量受损组、肝功能不全组、肾功能不全组及肥胖症组等9组,发现表观健康人群组1,5-AG与高脂血症组、肝功能不全组、肥胖症组之间差异有统计学意义。男性血清1,5-AG水平明显高于女性,但在不同年龄分组中1,5-AG未见明显统计学差异。根据5%百分位数将1,5-AG参考区间设定为: $>99.8 \mu\text{mol/L}$ (男性)、 $>62.9 \mu\text{mol/L}$ (女性)。结论:血清1,5-AG水平与个体血糖状态、血脂状态、饮食结构相关,受年龄、性别、肾功能及饮食结构的影响。基于表观健康人群建立的1,5-AG性别特异性参考区间为监测糖尿病患者血糖变化及糖尿病的诊疗提供了重要的决策性工具。

[关键词] 1,5-脱水-D-山梨醇;参考区间;糖尿病评估;疾病预测;影响因素**[中图分类号]** R587.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2026)04-568-10**doi:** 10.7655/NYDXBNSN251404

The chemiluminescence enzyme immunoassay for detection of serum 1,5-anhydro-D-sorbitol(1,5-AG): influencing factors and establishment of reference intervals

XU Qianhao¹, FU Yu¹, WANG Jiachen¹, LIU Hechun¹, FU Qi¹, LI Yue², CHEN Heng¹, YANG Tao^{1*}¹Department of Endocrinology, ²Department of Paediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the related factors influencing serum 1,5-anhydro-D-glucitol(1,5-AG) levels and establish reference intervals. **Methods:** A total of 873 participants, aged 20 to 72 years, were enrolled from an epidemiological survey conducted between August and November 2021 in Nanjing, Jiangsu Province, and surrounding areas. Questionnaire survey, physical examination, and detection of routine clinical blood indicators including serum 1,5-AG were performed. Participants were categorized into different disease groups according to inclusion and exclusion criteria. Student's t -test was used to compare serum 1,5-AG levels among these groups. Pearson correlation analysis and multivariate linear regression were employed to assess associations between serum 1,5-AG and various clinical parameters. The reference interval for 1,5-AG was determined based on the 5th percentile among the apparently healthy population. **Results:** Serum 1,5-AG levels were significantly associated with sex, body mass index(BMI), body roundness index(BRI), fasting blood glucose, fasting insulin, 2-hour postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin(HbA1c), estimated glomerular filtration rate(eGFR), total cholesterol, and carbohydrate-derived energy intake(all $P < 0.05$). Nine groups were screened from the study subjects: apparently healthy group, diabetes mellitus group, hypertension group, hyperlipidemia group, impaired fasting

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20220721)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yangt@njmu.edu.cn(ORCID: 0000-0001-6375-3622)

glucose group, impaired glucose tolerance group, hepatic dysfunction group, renal dysfunction group, and obesity group. Significant differences in 1,5-AG levels were observed between the apparently healthy group and the hyperlipidemia, hepatic dysfunction, and obesity groups. Based on the 5th percentile, the reference intervals of 1,5-AG were set as $> 99.8 \mu\text{mol/L}$ for males and $> 62.9 \mu\text{mol/L}$ for females. **Conclusion:** Serum 1,5-AG levels are associated with individual glycemic status, lipid metabolism, and dietary patterns, and are influenced by age, sex, renal function, and dietary composition. The sex-specific reference intervals for serum 1,5-AG established in this study provide a valuable tool for monitoring glycemic variation and guiding the clinical management of diabetes.

[Key words] 1,5-anhydro-D-sorbitol; reference intervals; diabetes assessment; disease prediction; influencing factors

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(04): 568-576, 597]

流行病学调查显示,2030年全世界糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者预计将增至4.39亿^[1],目前中国成人DM及DM前期患病率分别为11.2%和15.5%^[2]。DM已经严重威胁全球人类健康,并造成社会经济成本增加^[3]。在DM的临床诊疗中,空腹血糖或随机血糖、糖化白蛋白和糖化血红蛋白(HbA1c)分别反映患者即时、近1个月和2~3个月内血糖平均水平^[4-5]。1,5-脱水-D-山梨醇(1,5-anhydro-D-glucitol, 1,5-AG)可以反映人体检测前近1~2周的平均血糖水平^[6-8],是评估近期血糖控制情况的良好指标^[9],但目前在临床诊疗中使用并不广泛。

1,5-AG主要来源饮食,在体内没有合成和分解代谢,在血液中可以保持恒定的浓度^[10]。1,5-AG被肾小球自由过滤,并在肾小管中重吸收,有少部分随尿液排出。由于1,5-AG在结构上与葡萄糖类似,当血糖超过肾糖阈时,大量葡萄糖竞争性抑制肾小管对1,5-AG的重吸收,随尿液排出增多,导致血中1,5-AG浓度下降^[11-13]。已有研究表明,1,5AG不仅与基础胰岛素敏感性和分泌相关,而且与中国新诊断2型DM患者早期胰岛素分泌密切相关,在1,5-AG较高时HOMA-IR较低,HOMA- β 与IGI较高^[14]。

现阶段临床上血清1,5-AG的检测方法主要包括质谱法和酶法两大类。酶法测定1,5-AG用时短、性能稳定、特异性强,检测结果较为稳定、可靠,已逐步在临床推广使用^[6]。目前已有研究表明,血清1,5-AG的参考区间受多种因素影响,如年龄、性别、种族、地区环境、饮食结构及药物使用等^[15-18],但不同研究之间存在较大差异,尚缺乏统一标准。部分地区和人群虽已开展参考值探讨,但多集中于特定地区或小样本,且常以国外试剂默认参考值为依据,缺乏针对性和代表性。鉴于我国各地区饮食习惯、代谢特征及用药模式存在显著差异,建立具有地域和人群特异性的参考区间尤为必要。因此研究血清1,5-AG检测

的相关影响因素,及建立与该技术相匹配的参考区间的解读至关重要。

基于以上问题,本研究拟通过对流行病学调查人群1,5-AG水平进行分析,探讨影响血清1,5-AG水平的相关因素,分析不同疾病组中血清1,5-AG的差异,同时基于健康人群建立1,5-AG性别特异性参考区间,以更好地筛查发生糖尿病个体,并为病情评估及治疗效果提供有价值的临床指标。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究于2021年8—11月通过方便抽样的方式在江苏省南京市及句容市开展流行病学调查,招募受试者873例,年龄20~72岁。在研究对象中筛选出表观健康人群组、DM组、高血压(high blood pressure, HBP)组、高脂血症(hyperlipidemia, HLP)组、空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)组、糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)组、肝功能不全(liver dysfunction, LD)组、肾功能不全(renal insufficiency, RI)组、及肥胖症(obesity, OB)组等9组。

表观健康人群组(apparent healthy population, AHP)的排除标准:①排除确诊DM、糖耐量受损、空腹血糖受损、既往DM病史人群^[2];②排除估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或患肾脏疾病病史人群^[19];③排除HBP[收缩压(systolic blood pressure, SBP) $> 140 \text{ mmHg}$ 或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $> 90 \text{ mmHg}$]或其病史人群;④排除血脂异常或心血管疾病病史人群;⑤排除肝功能异常或其病史人群;⑥排除肿瘤、风湿免疫病、哮喘病史人群;⑦排除因统计失误造成的异常数值;⑧排除可见溶血或脂血样本;⑨排除抽血前24 h内饮酒史人群;⑩排除3个月内献血个体;⑪排除离群值^[20]。

其余各组的纳入排除标准如下：①DM组：纳入空腹血糖 ≥ 7 mmol/L、餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、既往服用降糖药或确诊糖尿病人群；②HBP组：纳入SBP ≥ 140 mmHg、DBP ≥ 90 mmHg、既往服用降压药或确诊高血压人群；③HLP组：纳入总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 6.2 mmol/L、甘油三酯(triglycerides, TG) ≥ 2.3 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ≥ 4.1 mmol/L、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) < 1 mmol/L、既往服用降脂药或血脂水平异常人群；④IFG组：纳入空腹血糖介于6.1~7.0 mmol/L之间、餐后2 h血糖 ≤ 7.8 mmol/L、HbA1c $< 6.5\%$ 人群；⑤IGT组：纳入空腹血糖小于6.1 mmol/L、餐后2 h血糖7.8~11.1 mmol/L之间、HbA1c $< 6.5\%$ 人群；⑥LD组：纳入丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) > 40 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) > 40 U/L、既往服用保肝药或有肝脏疾病病史人群；⑦RI组：纳入eGFR < 90 mL/(min \cdot 1.73 m 2)或既往有肾脏疾病病史人群；⑧OB组：纳入体重指数(body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m 2 人群。由于共病现象的存在，部分样本可能同时符合多个组别的分类标准，从而被归入多个研究组中。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查、体格检查

本研究通过了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的审查(伦理号：2021-SR-298)，所有受试者均在内分泌专科医师指导下签署书面知情同意书，并完成结构化问卷调查。调查问卷内容包括受试者个人信息，如性别、年龄、饮食习惯及构成情况等。通过病案管理系统，收集受试者病史及其用药史情况，包括HBD、DM、冠心病、脑卒中、血脂异常、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、呼吸道疾病、肝脏疾病、肾脏疾病等病史及各基础疾病用药史。

体格检查由受过专业训练的内分泌科医生完成，检查指标包括身高、体重、腰围和血压，计算BMI和身体圆度指数(body roundness index, BRI)。在测量身高和体重时，受试者被要求双腿直立站立，呼吸正常，穿着短袖和单裤，脱鞋。血压检测时要求受试者测量前未饮用咖啡等升压饮品，并且测量前至少休息5 min，连续测量2次，结果取平均值。

1.2.2 实验室检查

采集受试者清晨空腹静脉血，检测血常规、生化全套、胰岛素、C肽及HbA1c等相关指标。胰岛素

和C肽采用化学发光检测试剂盒(中国深圳YHLO Biotech公司)测定。血浆葡萄糖浓度采用己糖激酶法检测(AU5400, Olympus公司, 日本)。HbA1c浓度采用离子交换高压液相色谱法测定(Variant II, Bio-Rad公司, 美国)。血脂谱、转氨酶及肾功能等生化指标水平均通过化学发光全自动分析仪测定(Modular E170, Roche公司, 瑞士)，并依据性别、年龄、血清肌酐等指标，使用CKD-EPI 2009公式计算eGFR^[21]。血清1,5-AG测定使用广州进德生物科技有限公司生产的HomoG 100型全自动化学发光分析仪及配套的试剂盒(货号20-1012)进行检测。检测方法为化学发光-酶分析。样本检测由专业的技术人员完成，每批次检测均质控。

1.3 统计学方法

采用SPSS26.0统计软件和R语言进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。采用Pearson相关分析评估血清1,5-AG与其他检测指标之间的相关性， t 检验分析比较两组之间数据的差异。对于非正态分布的计量资料，先取对数后进行相关性和差异分析。多重共线性分析采用R语言中car包完成。所有统计检验均为双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

根据纳排标准，把研究对象分为9组：AHP组271例，DM组100例，HBP组233例，HLP组226例，IFG组97例，IGT组84例，LD组166例，RI组100例，OB组134例。结果分析发现各组除饮食供能结构未见明显差异外，其余基线指标差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.2 1,5-AG与临床指标的相关性分析

血清1,5-AG与eGFR($r = -0.1058$, $P = 0.0024$)、HDL-C($r = -0.0538$, $P = 0.1220$)、LDL-C($r = -0.0737$, $P = 0.0339$)、TC($r = -0.1444$, $P < 0.0001$)、TG($r = -0.1159$, $P = 0.0008$)、BMI($r = -0.0784$, $P = 0.0245$)、BRI($r = -0.0821$, $P = 0.0186$)、空腹血糖($r = -0.2994$, $P < 0.0001$)、餐后2 h血糖($r = -0.3163$, $P < 0.0001$)、C肽($r = -0.1202$, $P = 0.005$)、空腹胰岛素($r = -0.0783$, $P = 0.0243$)、HbA1c($r = -0.3126$, $P < 0.0001$)呈显著负相关，与血清肌酐呈显著正相关($r = 0.2256$, $P < 0.0001$)，而与ALT、AST、SBP、DBP无明显相关性。分析饮食结构发现：1,5-AG与碳水化合物供能占比

表1 研究对象基线资料汇总

Table 1 Characteristics of clinical baseline data

Index	AHP(<i>n</i> =271)	DM(<i>n</i> =100)	HBP(<i>n</i> =233)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	36.24 ± 10.44	51.47 ± 19.20	46.94 ± 10.74
Male[<i>n</i> (%)]	98(36.2)	80(80.0)	192(82.4)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.46 ± 2.45	27.08 ± 14.49	26.39 ± 3.12
BRI[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.83(1.23, 5.81)	4.40(2.31, 10.17)	4.13(1.81, 7.69)
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	114.29 ± 10.21	135.49 ± 115.85	142.76 ± 14.54
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.86 ± 6.88	89.32 ± 111.58	96.67 ± 8.11
TC[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.41(1.98, 6.15)	5.00(2.38, 7.17)	5.06(2.57, 7.57)
TG[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.81(0.27, 1.98)	1.91(0.41, 5.98)	1.50(0.41, 13.57)
LDL-C[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.72(0.81, 4.05)	3.20(0.92, 4.92)	3.26(1.07, 5.93)
HDL-C[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.60(1.05, 3.16)	1.23(0.74, 1.99)	1.36(0.74, 2.71)
CREA[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	57.00(35.00, 95.00)	68.00(33.00, 121.00)	70.00(42.00, 109.00)
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	115.37(90.28, 213.71)	113.91(59.45, 239.49)	117.40(61.96, 227.71)
HbA1c[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.20(3.20, 6.00)	6.25(4.90, 13.00)	5.60(4.40, 13.00)
FBG[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.47(4.09, 6.08)	7.60(4.79, 18.26)	6.08(4.86, 18.26)
BG2h[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.74(2.30, 7.78)	11.80(5.07, 25.80)	7.52(2.39, 25.80)
Flns[pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	10.80(3.84, 29.20)	13.65(1.23, 126.00)	13.10(1.23, 44.80)
FCP[pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.96(0.94, 5.13)	2.77(0.73, 10.10)	2.57(1.03, 6.23)
ALT[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	15.20(6.70, 39.50)	27.25(9.50, 177.30)	28.10(8.10, 239.70)
AST[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	17.90(10.50, 37.20)	23.85(11.90, 88.60)	24.10(11.80, 107.70)
Carbohydrate intake[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.54(0.25, 0.79)	0.55(0.31, 0.80)	0.56(0.31, 0.81)
Protein intake[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.22(0.14, 0.31)	0.22(0.12, 0.30)	0.21(0.12, 0.31)
Fat intake[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.27(0.09, 0.48)	0.26(0.10, 0.42)	0.25(0.09, 0.44)
1,5-AG[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]			
Male	156.94(82.03, 288.40)	127.68(8.07, 254.56)	127.69(8.07, 254.56)
Female	108.80(45.08, 222.56)	107.27(27.04, 258.07)	107.27(27.04, 258.07)

Index	HLP(<i>n</i> =226)	IFG(<i>n</i> =97)	IGT(<i>n</i> =84)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	44.85 ± 11.05	46.21 ± 10.67	41.23 ± 12.25
Male[<i>n</i> (%)]	176(77.9)	77(79.4)	49(58.3)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.81 ± 3.30	25.31 ± 3.42	25.82 ± 3.69
BRI[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.29(1.67, 7.69)	3.84(1.13, 6.71)	3.96(1.57, 7.14)
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.92 ± 15.77	127.64 ± 14.46	128.80 ± 17.13
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	87.66 ± 9.91	86.43 ± 9.96	87.26 ± 11.51
TC[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.63(2.48, 9.38)	4.88(2.64, 7.57)	4.94(2.99, 9.38)
TG[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.50(0.51, 13.57)	1.32(0.47, 9.03)	1.71(0.49, 5.79)
LDL-C[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	3.67(1.31, 7.03)	3.11(1.12, 5.93)	3.27(1.07, 7.03)
HDL-C[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.16(0.65, 2.43)	1.41(0.65, 2.56)	1.41(0.82, 2.39)
CREA[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	69.00(33.00, 121.00)	68.00(34.00, 103.00)	63.50(36.00, 107.00)
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	125.55(59.45, 233.45)	446.85(67.38, 200.81)	125.73(64.13, 233.45)
HbA1c[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.70(3.90, 13.00)	5.60(4.70, 6.40)	5.50(4.40, 6.40)
FBG[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.92(4.59, 18.26)	6.31(6.11, 6.99)	5.71(4.59, 6.10)
BG2h[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	7.39(2.04, 25.80)	6.56(2.04, 7.73)	8.50(7.81, 10.64)
Flns[pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	15.40(1.28, 126.00)	13.00(4.79, 46.00)	14.00(2.82, 61.40)
FCP[pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.92(1.24, 10.10)	2.49(1.29, 6.10)	2.63(1.13, 7.17)
ALT[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	31.45(8.60, 239.70)	24.50(9.80, 120.60)	27.70(7.20, 239.70)
AST[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	23.95(11.50, 107.70)	21.70(12.30, 49.40)	22.90(11.50, 107.70)
Carbohydrate intake[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.55(0.31, 0.81)	0.55(0.31, 0.81)	0.53(0.31, 0.79)
Protein intake[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.22(0.12, 0.30)	0.22(0.13, 0.25)	0.22(0.13, 0.29)
Fat intake[% , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.26(0.09, 0.43)	0.26(0.09, 0.44)	0.27(0.10, 0.43)
1,5-AG[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]			
Male	116.59(8.79, 453.69)	146.06(67.80, 232.44)	138.30(25.78, 453.69)
Female	92.36(12.03, 258.07)	97.53(77.20, 122.65)	97.30(12.03, 181.94)

(续表1)

Index	LD(n=166)	OB(n=134)	RI(n=100)	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	40.55 ± 11.92	43.75 ± 11.61	53.51 ± 9.87	<0.001
Male[n(%)]	146(88.0)	109(81.3)	62(62.0)	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.36 ± 3.59	30.76 ± 3.06	23.03 ± 2.82	<0.001
BRI[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.33(2.26, 7.69)	5.21(3.39, 10.17)	3.41(1.51, 6.63)	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	132.29 ± 15.67	135.45 ± 17.04	127.69 ± 18.63	<0.001
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	88.74 ± 10.27	90.39 ± 10.10	83.75 ± 11.96	<0.001
TC[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.98(2.48, 7.57)	4.90(2.38, 7.65)	4.96(2.48, 8.54)	<0.001
TG[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.91(0.51, 13.57)	1.70(0.52, 8.07)	1.00(0.39, 4.60)	<0.001
LDL-C[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.27(0.83, 5.93)	3.29(0.92, 5.82)	3.12(0.83, 4.99)	<0.001
HDL-C[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.25(0.65, 2.71)	1.25(0.77, 1.86)	1.54(0.66, 2.71)	<0.001
CREA[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	70.00(30.00, 121.00)	70.00(37.00, 109.00)	74.00(52.00, 121.00)	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), M(P ₂₅ , P ₇₅)]	134.13(59.45, 239.49)	141.18(79.55, 243.95)	82.96(59.45, 89.45)	<0.001
HbA1c[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	5.60(3.90, 11.60)	5.70(4.80, 9.20)	5.50(4.70, 9.40)	<0.001
FBG[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	6.00(4.59, 14.72)	6.03(4.48, 14.16)	5.69(4.74, 9.29)	<0.001
BG2h[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	7.33(3.32, 25.80)	7.56(3.60, 22.81)	6.67(2.04, 18.28)	<0.001
FIns[pmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	16.35(3.51, 126.00)	17.90(4.55, 126.00)	9.57(3.70, 34.70)	<0.001
FCP[pmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.00(0.71, 10.10)	3.18(0.78, 10.10)	2.01(0.82, 4.01)	<0.001
ALT[U/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	55.95(15.50, 478.60)	36.60(12.00, 239.70)	19.25(6.90, 160.40)	<0.001
AST[U/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	34.85(17.10, 197.20)	25.10(11.80, 107.70)	21.75(13.40, 73.50)	<0.001
Carbohydrate intake[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.56(0.36, 0.80)	0.54(0.29, 0.73)	0.55(0.31, 0.81)	0.22
Protein intake[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.22(0.13, 0.29)	0.22(0.15, 0.30)	0.22(0.12, 0.31)	0.41
Fat intake[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.25(0.09, 0.40)	0.27(0.13, 0.44)	0.26(0.09, 0.43)	0.14
1,5-AG[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]				
Male	120.41(8.79, 254.56)	127.75(8.79, 233.50)	130.53(25.78, 244.14)	<0.001
Female	88.17(8.12, 258.07)	86.82(35.23, 163.64)	130.07(42.42, 237.42)	<0.001

BMI: body mass index; BRI: body roundness index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; CREA: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HbA1c: glycated hemoglobin; FBG: fasting blood glucose; BG2h: 2-hour postprandial blood glucose; FCP: fasting C-peptide; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase. Age, BMI, SBP, and DBP are presented as mean (standard deviation), while BRI, TC, TG, LDL-C, HDL-C, CREA, eGFR, HbA1c, FBG, BG2h, FIns, FCP, ALT, AST, carbohydrate intake, fat intake, and 1,5-AG are presented as median (25th percentile, 75th percentile). Differences between groups were analysed using analysis of variance (ANOVA).

呈显著正相关($r=0.148, P < 0.0001$),与蛋白质供能占比($r=-0.1317, P < 0.0001$)和脂肪供能占比($r=-0.1553, P < 0.0001$)存在显著负相关(图1)。

2.3 1,5-AG的多因素线性回归分析

选取与1,5-AG显著相关的指标进行多因素线性回归分析。排除多重共线性影响并进行逐步回归(向后法),结果显示1,5-AG与性别、年龄、餐后2h血糖、BMI、空腹C肽、空腹胰岛素、HbA1c、LDL-C、TC及脂肪供能均存在显著相关性($P < 0.05$,表2)。

2.4 不同疾病分组人群1,5-AG的差异

1,5-AG在不同疾病人群中的结果分析显示,AHP组的1,5-AG为(130.47±43.11)μmol/L,与DM组(76.46±51.44)μmol/L、HLP组(114.77±53.43)μmol/L、LD组(119.25±51.91)μmol/L、OB组(115.21±

50.03)μmol/L均存在显著差异,而与HBP组(122.39±51.71)μmol/L、IFG组(133.73±40.23)μmol/L、IGT组(120.94±55.76)μmol/L、RI组(129.65±49.02)μmol/L间差异无统计学意义(图2)。

2.5 年龄和性别对1,5-AG水平的影响

根据排除标准,共筛选出表观健康人群组271例,其中男98例,女173例,并对人群分布进行频数图统计(图3)。研究表明,1,5-AG水平在不同年龄分组人群中相近,但在不同性别人群中呈现显著差异,男性1,5-AG水平明显高于女性[(161.8±40.8)μmol/L vs.(109.6±30.1)μmol/L, $P < 0.001$,图3]。因在前面的分析中发现,有无HBP人群1,5-AG水平并无显著差异,因此我们根据前序结果筛选出仅患有HBP的人群共50例(其中男35例,女15例)加入参考区间

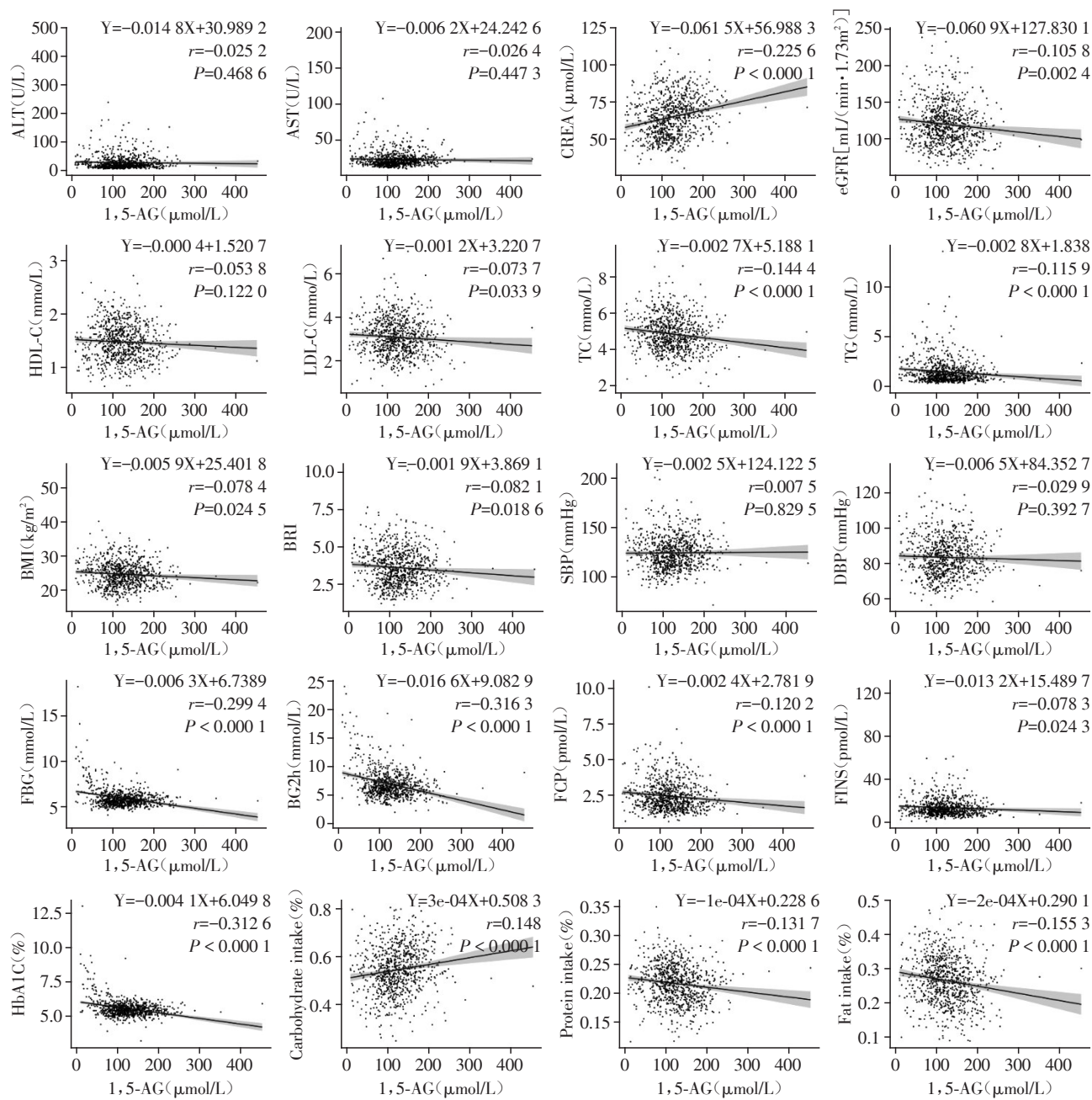


图1 1,5-AG水平与临床指标相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between 1,5-AG levels and clinical indicators

建立样本人群。结果表明在321例样本人群中,男133例,女188例,计算血清1,5-AG水平下限5%百分位作为正常人群血清1,5-AG水平参考区间。最终,本报告将男、女1,5-AG参考区间分别设定为>99.8 μmol/L和>62.9 μmol/L(图4)。

2.6 eGFR校正后年龄和性别对血清1,5-AG水平的影响

考虑到血清1,5-AG由肾脏排泄,并且随着年龄的增长,eGFR呈现出下降的趋势($r = -0.389, P < 0.001$)。因此我们采用1,5-AG/eGFR校正年龄因素

带来的肾脏功能差异的影响,研究发现,在年龄分组 ≥ 45 岁人群中的1,5-AG/eGFR校正水平明显高于<45岁的年轻人群[(1.33 ± 0.49) μmol/L vs. (1.06 ± 0.39) μmol/L, $P < 0.001$,图5];本研究还发现经eGFR校正后,男性1,5-AG水平仍然高于女性[(1.33 ± 0.42) μmol/L vs. (0.94 ± 0.31) μmol/L, $P < 0.001$]。

3 讨论

对于临床实验室指标,无论检测方法如何,检测

表2 多因素回归分析

Table 2 Multivariate regression analysis

Variable	β	SE	<i>t</i>	<i>P</i>
Intercept	301.93	20.33	14.85	<0.001
Female	-31.38	3.36	-9.35	<0.001
Age	0.56	0.15	3.86	<0.001
BG2h	-4.86	0.79	-6.13	<0.001
BMI	-1.07	0.53	-2.00	0.046
FCP	-8.34	3.36	-2.48	0.013
FIns	0.90	0.38	2.39	0.017
HbA1c	-10.53	3.53	-2.98	0.003
LDL-C	19.70	4.53	4.35	<0.001
TC	-22.00	3.84	-5.72	<0.001
Fat intake(%)	-51.57	23.06	-2.24	0.026

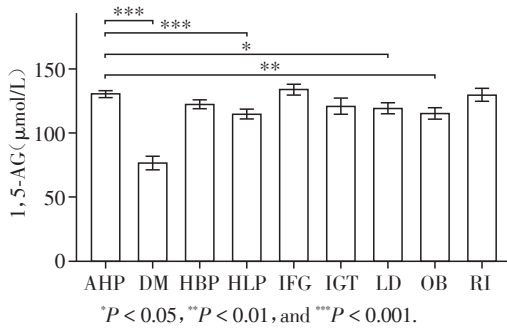


图2 不同疾病分组人群1,5-AG水平呈现差异

Figure 2 The 1,5-AG levels vary among populations with different disease classifications

结果的正确医学解释均依赖参考区间的建立^[22]。合适的参考区间不仅有助于医生理解检测值处于何种生理状态,还可辅助判断是否需要进一步的临床

检查,而不合适或外推使用的参考区间可能导致误判、过度检查或漏诊^[23]。因此,本研究的主要目的是描述1,5-AG在人群中的分布特征并探索其相关因素,同时在严格筛选的表观健康人群中建立参考区间,而非建立普适性诊断阈值。在检测系统准确、稳定的条件下,参考区间代表无疾病状态下的表观健康人群检测结果的95%分位段,其计算要严格遵循临床实验室标准委员会(clinical laboratory standards institute, CLSI)的推荐流程^[24]。本研究中,由于1,5-AG被肾小球自由过滤,并在肾小管中重吸收,且高血糖时大量葡萄糖竞争性抑制肾小管对1,5-AG的重吸收,随尿液排出增多,导致血中1,5-AG浓度下降,因此检测结果越低预示血糖控制越差,且临床暂未发现高水平1,5-AG有何临床意义,因此本研究采用5%分位段的单侧参考区间的下限值。

年龄和性别通常是在建立参考区间时要考虑的两大影响因素。本研究发现男性1,5-AG水平明显高于女性,而在不同年龄分组中,1,5-AG水平没有明显统计学差异,故本研究最终按照性别进行分组建立了1,5-AG性别特异性参考区间。相对厂家说明书提供的参考区间(>86.10 μmol/L),本研究建立的1,5-AG性别特异性参考区间可作为相同检测方法和相似人群背景下解读检测结果的参考依据,而不宜直接外推至其他地区、不同人群或用于疾病诊断和治疗决策。

同时应明确由于横断面设计仅反映特定时间点的数据,无法揭示变量之间的时间顺序和因果方

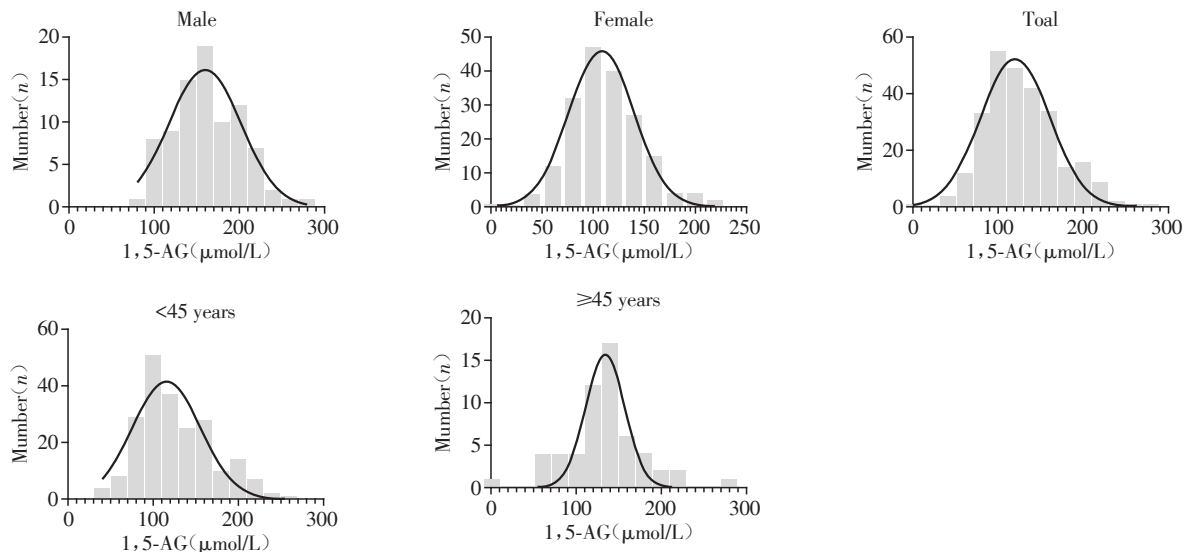


图3 1,5-AG在不同分组人群中的频数分布图

Figure 3 Frequency distribution chart of 1,5-AG in different population groups

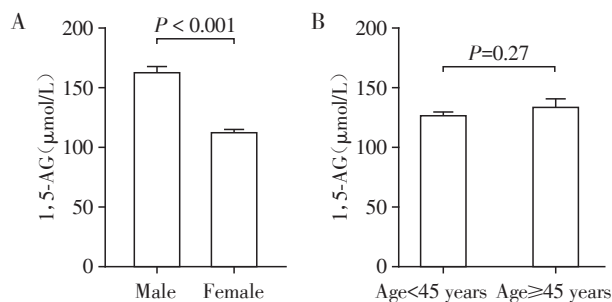


图4 年龄(A)及性别(B)对1,5-AG水平的影响

Figure 4 The effect of age(A) and gender(B) on 1,5-AG levels

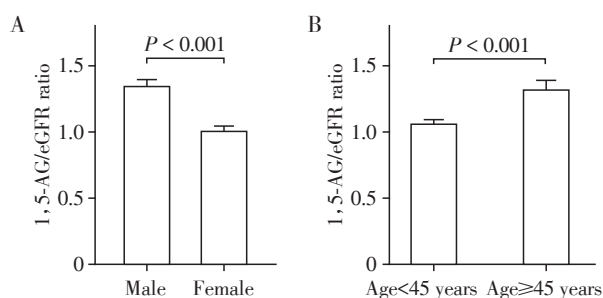


图5 eGFR校正后年龄(A)和性别(B)对1,5-AG水平的影响

Figure 5 Influence of age(A) and gender(B) on 1,5-AG levels after eGFR adjustment

向,因此在讨论中我们已明确指出研究结果体现的是相关性而非因果关系,不能解释哪些因素影响血清1,5-AG,仅能描述其相关模式。本研究比较了不同血糖状态下人群血清1,5-AG水平,发现1,5-AG水平在体内受到多种因素的影响。本文观察到1,5-AG与空腹血糖、餐后血糖、HbA1c等血糖指标之间存在显著统计学关联,符合已有文献报道的生物学机制趋势。还观察到1,5-AG在DM组及IGT组中水平较低,提示其在高血糖状态下存在下降趋势。此外,本研究中1,5-AG与血脂指标呈负相关,与C-肽和胰岛素呈一定关联,这与既往报道的胰岛素敏感性特征具有一致性^[14]。这些关联可能是因为胰岛素抵抗使餐后血糖峰值增高或峰值持续时间延长,从而使血糖更频繁地超越肾糖阈值,导致1,5AG在肾近端小管的重吸收被葡萄糖竞争性抑制。另外空腹血糖水平在我们的样本中与1,5AG亦有负相关趋势,提示基础胰岛素抵抗可能在空腹与餐后两个阶段均对1,5AG水平产生作用。未来研究可加入连续血糖监测、肾糖阈值测定及炎症/脂质代谢指标,以更精细地验证这些机制。值得注意的是,通过分析患者饮食结构,校正性别及年龄后发现,1,5-AG水平与碳水化合物供能比呈正相关,与蛋白质

和脂肪供能比存在显著负相关。这是本研究首次发现1,5-AG水平与饮食结果的关系,为临床医师对DM患者或者高风险人群进行饮食干预具有重要的指导意义。既往研究指出轻中度肾功能不全可能影响1,5-AG重吸收^[6],但影响程度尚存在争议,因此本研究在参考区间建立中严格排除了eGFR偏低人群,并在局限性中说明该决策可能带来一定选择偏倚。本研究还观察到1,5-AG与肌酐及eGFR存在统计学相关,但关联方向复杂,在调整解释时需考虑肾小球滤过与肾小管重吸收两个环节,年龄与eGFR也呈明显负相关,造成eGFR校正后的1,5-AG水平升高,这也是1,5-AG用于临床诊疗需要考虑的因素。

本研究观察到1,5-AG水平在性别之间存在显著差异,这一现象可能源于多种生理机制。首先,性激素在葡萄糖代谢和肾小管功能中的调控作用可能发挥了关键影响。性激素不仅分别影响胰岛素敏感性和葡萄糖代谢模式,我们推测其还可能通过调节近端肾小管中钠-葡萄糖协同转运蛋白(如SGLT2和SGLT4)的表达,间接改变1,5-AG的重吸收率。此外,基础代谢率的性别差异也可能影响葡萄糖动态变化,进而作用于1,5-AG的浓度。男性通常具有更高的瘦体重和胰岛素抵抗倾向,而女性在特定生理阶段(如月经周期、妊娠)中可能出现短暂性高血糖状态,这些因素都可能对1,5-AG浓度造成扰动。值得注意的是,1,5-AG是一种对短期血糖波动高度敏感的生物标志物,尤其受餐后高血糖影响显著。因此,女性在高胰岛素敏感性基础上若出现餐后葡萄糖波动,其对1,5-AG水平的抑制作用可能更为明显。因此,性别差异在1,5-AG表达中的作用是多因素共同作用的结果,可能涉及性激素水平、肾小管功能、葡萄糖代谢模式及体成分等因素的综合影响。后续研究可进一步探讨这些机制在不同生理或病理状态下的具体贡献,特别是在DM早期筛查和代谢状态评估中对1,5-AG的临床应用价值。

本研究的主要局限性有:①饮食因素的相关性,仅研究对3种基本能量物质功能比进行分析,考虑到1,5-AG主要来源于食物,经肠道吸收,猜想不同地区人群因饮食结构不同,1,5-AG可能会呈现不同,这需要后续进一步的研究。②本研究一部分的病史及饮食资料的调查,依赖于问卷中饮食结构调研及估算得出,存在回忆偏倚和测量不确定性,因此该部分结果属于探索性发现,仍需通过严格控制饮食的干预研究进一步验证。③因研究样本量

较小,在严格筛选表观健康人群后,男性数量小于120例,考虑到研究并未发现1,5-AG与血压之间有相关性,且HBP组与AHP组1,5-AG无差异,因此用仅患HBP人群补足了人数的缺少。但由于样本量小,本研究结果主要用于探索性分析和初步构建参考区间。未来将通过扩大样本量和多中心研究进一步验证本研究结论。

综上,本研究发现血清1,5-AG在高血糖状态人群中呈下降趋势,可作为反映短期血糖波动的补充性生物标志物。本研究在表观健康人群中建立了检测平台相关的性别分层单侧参考范围,该参考范围主要用于实验室内部质量控制及检测结果解释,暂不具备普适性诊断或筛查功能。在不同饮食结构的人群中,血清1,5-AG水平的差异将是本研究进一步探索的目标,未来研究可通过多中心大样本验证、前瞻性随访或干预实验以及与连续血糖监测联合分析进一步明确1,5-AG在代谢评估与临床应用中的潜在价值。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflicts of interest.

作者贡献声明:

徐芊昊负责文章撰写、数据分析、作图;付煜负责实验设计、数据分析;汪嘉辰负责数据分析代码支持、文章修改;柳和春负责数据整理及分析;付麒负责研究指导,实验设计;李悦负责经费支持、数据支持;陈恒负责检验技术支持;杨涛负责研究指导、论文审阅、经费支持。

Author's Contributions:

XU Qianhao was responsible for manuscript writing, data analysis, and figure drawing. FU Yu was responsible for experimental design and data analysis. WANG Jiachen provided coding support for data analysis and revised the manuscript. LIU Hechun was responsible for data collation and analysis. FU Qi provided research guidance and participated in experimental design. LI Yue provided financial support and data support. CHEN Heng provided technical support for laboratory testing. YANG Tao provided research guidance, reviewed the manuscript, and provided financial support.

[参考文献]

[1] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1):4-14

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention

and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2021, 13(4): 315-409

[3] SACKS D B, FONSECA V, GOLDFINE A B. Diabetes: advances and controversies[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(2): 147-149

[4] MALKAN U Y, GUNES G, CORAKCI A. Rational diagnoses of diabetes: the comparison of 1, 5 - anhydroglucitol with other glycemic markers[J]. *Springerplus*, 2015, 4:587

[5] RADIN M S. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading[J]. *J Gen Intern Med*, 2014, 29(2):388-394

[6] 吴学毅, 邵丽娟, 田嘉嘉. 1,5-脱水葡萄糖醇在糖尿病管理中的应用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(S1):19-22
WU X Y, SHAO L J, TIAN J J. Application of 1, 5-anhydroglucitol in the management of diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2022, 14(Z1): 19-22

[7] LIU L, WAN X, LIU J, et al. Increased 1, 5-anhydroglucitol predicts glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with short-term intensive insulin therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(9): 756-761

[8] YING L, MA X, YIN J, et al. The metabolism and transport of 1, 5 - anhydroglucitol in cells [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(3):279-286

[9] SELVIN E, RAWLINGS A, LUTSEY P, et al. Association of 1, 5 - anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1):201-208

[10] YING L, JIAN C, MA X, et al. Saliva 1, 5-anhydroglucitol is associated with early - phase insulin secretion in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1):e002199

[11] DUNGAN K M. 1, 5 - anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(1):9-19

[12] MCGILL J B, COLE T G, NOWATZKE W, et al. Circulating 1, 5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 1859-1865

[13] SEOK H, HUH J H, KIM H M, et al. 1, 5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(2):164-170

[14] MA X, HAO Y, HU X, et al. 1, 5-anhydroglucitol is associated with early - phase insulin secretion in chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(5):320-326

(下转第597页)

- TR-107, an agonist of caseinolytic peptidase proteolytic subunit, disrupts mitochondrial metabolism and inhibits the growth of human colorectal cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(12): 1761-1778
- [63] JAIN S, HU C, KLUZA J, et al. Metabolic targeting of cancer by a ubiquinone uncompetitive inhibitor of mitochondrial complex I[J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(3): 436-450
- [64] KLOEPPING K C, KRAUS A S, HEDLUND D K, et al. Triphenylphosphonium derivatives disrupt metabolism and inhibit melanoma growth *in vivo* when delivered *via* a thermosensitive hydrogel[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244540
- [65] SUN Y L, HAN J, WANG Z Z, et al. Safety and efficacy of bromodomain and extra-terminal inhibitors for the treatment of hematological malignancies and solid tumors: a systematic study of clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 621093
- [66] GOLUB D, IYENGAR N, DOGRA S, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors as targeted cancer therapeutics[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 417
- [67] UDUMULA M P, RASHID F, SINGH H, et al. Targeting mitochondrial metabolism with CPI-613 in chemoresistant ovarian tumors[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 226
- [68] DEKHNE A S, NING C W, NAYEEN M J, et al. Cellular pharmacodynamics of a novel pyrrolo[3,2-d] pyrimidine inhibitor targeting mitochondrial and cytosolic one-carbon metabolism[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 97(1): 9-22
- [69] CENIGAONANDIA-CAMPILLO A, SERNA-BLASCO R, GÓMEZ-OCABO L, et al. Vitamin C activates pyruvate dehydrogenase (PDH) targeting the mitochondrial tricarboxylic acid (TCA) cycle in hypoxic KRAS mutant colon cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3595-3606
(收稿: 2025-06-26; 修回: 2025-10-17; 录用: 2025-10-27)
(本文编辑: 陈汐敏)
-

(上接第576页)

- [15] WELTER M, BORITZA K C, ANGHEBEM-OLIVEIRA M I, et al. Reference intervals for serum 1,5-anhydroglucitol in children, adolescents, adults, and pregnant women[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 54-58
- [16] CHEN C, WANG X, TAN Y, et al. Reference intervals for serum 1,5-anhydroglucitol of a population with normal glucose tolerance in Jiangsu Province[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(6): 447-454
- [17] PARRINELLO C M, SHARRETT A R, MARUTHUR N M, et al. Racial differences in and prognostic value of biomarkers of hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 589-595
- [18] JURASCHEK S P, MILLER E R, APPEL L J, et al. Effects of dietary carbohydrate on 1,5-anhydroglucitol in a population without diabetes: results from the OmniCarb trial[J]. *Diabet Med*, 2017, 34(10): 1407-1413
- [19] WANG L, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310
- [20] DIXON W J. Processing data for outliers[J]. *J Biometrics*, 1953, 9(1): 74-89
- [21] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612
- [22] MILLER W G, HOROWITZ G L, CERIOTTI F, et al. Reference intervals: strengths, weaknesses, and challenges[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(7): 916-923
- [23] VAN SICKLE D, CHERTOW D. Inappropriate reference intervals for carboxyhemoglobin at some Florida hospitals[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(2): 338
- [24] HOROWITZ G L A S, BOYD J C, et al. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory[M]. Wayne, PA: CLSI, 2010
(收稿: 2025-12-16; 修回: 2026-01-30; 录用: 2026-02-10)
(本文编辑: 唐 震)