

六种肝功能指标检测能力验证研究

苗玉发^{1#}, 顾 玥^{2#}, 王 超¹, 张 琳¹, 潘东升¹, 王 雪¹,
吕建军¹, 黄芝瑛^{2*}, 张河战^{1*}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100176; 2. 中山大学药学院, 广州 510006)

摘 要: 目的 评价食品药品检测机构对丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总蛋白(total protein, TP)以及白蛋白(albumin, ALB)等6种肝功指标的检测能力。**方法** 分别采用单因素方差分析和 *t* 检验法对能力验证样品的均匀性和稳定性进行研究。对能力验证数据进行正态性检验, 按照能力验证评价标准, 对各实验室的结果进行评价。**结果** ALT 满意率为 97.5%, AST 满意率 97.6%, ALP 满意率为 100%, TBIL 满意率为 74.2%, TP 满意率为 90%, ALB 满意率为 97.5%。**结论** 通过此次能力验证研究, 发现部分实验室的肝功能生化指标检测能力缺陷, 促进了实验室的质量改进。

关键词: 肝功能指标; 均匀性和稳定性; 能力验证

Proficiency testing on determination of 6 kinds of liver function indices

MIAO Yu-Fa^{1#}, GU Yue^{2#}, WANG Chao¹, ZHANG Lin¹, PAN Dong-Sheng¹, WANG Xue¹,
LV Jian-Jun¹, HUANG Zhi-Ying^{2*}, ZHANG He-Zhan^{1*}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the ability for detection 6 kinds of liver function indices by Chinese institutions of food and drug control, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBIL), total protein (TP) and albumin (ALB). **Methods** The uniformity and stability of proficiency testing samples were analyzed by one-way ANOVA and *t* test, respectively. Normality test was performed for data distribution, and the proficiency testing results were evaluated according to evaluation criterias. **Results** The satisfaction rate of ALT was 97.5%, the satisfaction rate of AST was 97.6%, the satisfaction rate of ALP was 100%, the satisfaction rate of TBIL was 74.2%, the satisfaction rate of TP was 90% and the satisfaction rate of ALB was 97.5%, respectively. **Conclusion** Through this study, the detection ability defects of liver function indices were discovered in several laboratories, thus it promoted the quality improvement of the

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201017-001-003)

Fund: Supported by the national “Significant New Drugs Creation” Science and Technology Major Projects (2018ZX09201017-001-003)

苗玉发和顾玥为共同第一作者

MIAO Yu-Fa and GU Yue are co-first authors

*通讯作者: 张河战, 研究员, 主要研究方向为食品药品检测质量控制。E-mail: zhanghz@nifdc.org.cn

黄芝瑛, 研究员, 主要研究方向为食品药品毒理学。E-mail: hzhiying@mail.sysu.edu.cn

*Corresponding author: ZHANG He-Zhan, Professor, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China. E-mail: zhanghz@nifdc.org.cn

HUANG Zhi-Ying, Professor, School of Pharmaceutical Sciences, Zhongshan University, Guangzhou 510006, China. E-mail: hzhiying@mail.sysu.edu.cn

laboratory.

KEY WORDS: liver function indices; homogeneity and stability; proficiency testing

1 引言

丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总蛋白(total protein, TP)以及白蛋白(albumin, ALB)等6项肝功生化指标作为常规检测项目在临床广泛开展,普遍用于肝胆疾病及恶性肿瘤的诊断与监测^[1,2]。目前这些肝功指标也被广泛用于评估食品药品在动物体内的肝脏毒性,实验室对这些指标的检测能力直接影响食品药品的安全性评价结果。为了评价各实验室检测这6项肝功能指标的准确性和可比性,发现检测能力缺陷,促进检验能力提高,故组织实施了本次能力验证研究。

能力验证(proficiency testing, PT)是利用实验室间比对,按照预先制定的准则评价参加实验室的检测能力。PT研究的基本内容是根据PT研究方案,设计或制备样品,通过均匀性和稳定性评价,分发可靠的能力验证样品并获得检测结果,最终评价参加者出具数据的可靠性。制备浓度均一、稳定性满足要求的能力验证样品是正确客观评价参加者检测能力的前提,因此,所用的样品必须进行均匀性和稳定性检验。能力验证样品的均匀性检验和稳定性检验要采用适当的统计分析方法,回报数据的统计方法应与数据类型及其分布特点相适应^[3-5]。

本研究由中国食品药品检定研究院组织,由安全评价研究所负责实施。本研究总结了本次能力验证研究的相关内容,并对不满意结果进行了分析,为实验室采取纠正措施,促进质量改善,以及监管部门评价实验室检测能力提供参考依据。

2 材料与方法

2.1 材料

能力验证样品为市售的低、高2个水平的血清冻干粉。使用时每瓶加入5 mL去离子水,室温放置30 min,混匀配制成上机样品。

2.2 仪器与试剂

HITACHI 7180型全自动生化分析仪(日本日立公司); HB-RO/60制水机(杭州惠邦净水设备有限公司); IGS60通用型培养箱(美国Thermo公司); P1000 Gilson移液枪(美国吉尔森公司); ALT试剂和校准品、AST试剂和校准品、ALP试剂和校准品、TBIL试剂和校准品、TP试剂和校准品以及ALB试剂和校准品(日本和光纯药工业株式会社)。

2.3 实验方法

2.3.1 样品制备及发放

能力验证样品为血清冻干粉,5 mL/瓶,无需分装,对低、高水平样品进行均匀性和稳定性检验,并且检验结果符合要求后,按低、高、低、高、高设置成1号、2号、3号、4号和5号5个样品,直接粘贴标签制备成能力验证样品,4℃冷藏保存。运输时样品瓶外包装海绵垫防止挤压,包裹锡箔纸避光,然后放入塑料泡沫盒中,内置冰袋冷藏。

2.3.2 均匀性和稳定性检验^[6-10]

能力验证样品标记分发之前,根据CNAS-GL03《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》,对低、高2个水平能力验证样品的均匀性和稳定性进行检验。均匀性检验具体实施方法是从低、高水平样品中按照随机化原则分别随机抽取10个样品,配制成溶液后,每个样品再分成2份样品,进行2次独立平行测定,采用单因素方差分析法对样品进行均匀性检验。稳定性检验具体实施方法是以均匀性检验测定结果作为第1次稳定性数据,分别对室温条件保存8 d的样品、模拟运输条件保存7 d的样品以及加速试验条件保存16 h的样品进行检测,采用 t 检验法判定样品的稳定性。

2.3.3 数据统计方法和能力评价方法

采用SPSS19.0软件进行随机抽样、均匀性和稳定性数据分析以及能力验证结果处理。通过单样本Kolmogorov-Smirnov检验进行能力验证结果数据的正态性检验,显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

按照CNAS-GL02《能力验证结果的统计处理和能力评价指南》的评价原则,采用数值范围的形式对结果进行评价。参照美国临床实验室改进法案(CLIA'88)中生化指标的质量分析要求,制定本研究的评价标准,见表1。依据美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)组织的生化指标能力验证的评价要求,每个指标分配5个样品,一个样品通过记20分,得分大于等于80分为该指标通过^[11-14]。

3 结果与分析

3.1 样品均匀性和稳定性考察结果

随机抽取低、高水平样品各10瓶,每瓶再分装成2份,分别进行20次平行测定,对结果进行单因素方差分析(F 检验),当测定结果的 F 值 $<F_{\alpha}(\gamma_1, \gamma_2)$ 时,判定样品是均匀的。本研究中低、高水平样品的各指标检验 F 值 $<F_{\alpha}(9, 10)$,样品是均匀的,能满足本次能力验证的要求,均匀性检验

结果见表 2~3。

随机抽取低、高水平样品各 6 瓶, 将样品在 37 °C 培养箱中放置 16 h, 进行加速稳定性研究。随机抽取低、高水平样品各 6 瓶, 按照实际运输时的要求进行包装后, 放置在室外环境中 7 d, 进行运输条件下的稳定性研究。随机抽取低、高水平样品各 6 瓶, 放置在室温环境中 8 d, 进行室温条件下的稳定性研究。研究结果显示, 3 种条件下, 低、高水平样品的 *t* 检验 *P* 值均大于 0.05, 样品是稳定的, 符合能力验证的要求, 稳定性检验结果见表 4。

表 1 生化指标的评价标准
Table 1 Evaluation criterias of biochemical indices

指标名称	靶值	评价标准(%)
ALT(U/L)	组均值	±20
AST(U/L)	组均值	±20
ALP(U/L)	组均值	±30
TBIL(μmol/L)	组均值	±20
TP(g/L)	组均值	±10
ALB(g/L)	组均值	±10

表 2 低水平样品的均匀性检验结果
Table 2 Homogeneity results of low concentration samples

指标名称	方差来源	平方和	自由度	均方	<i>F</i>	<i>P</i> 值	<i>F_α</i>
ALT	组间	8.050	9	0.894	1.052	0.465	3.02
	组内	8.500	10	0.850			
	总数	16.550	19				
AST	组间	6.450	9	0.717	0.843	0.596	3.02
	组内	8.500	10	0.850			
	总数	14.950	19				
ALP	组间	9.800	9	1.089	1.361	0.318	3.02
	组内	8.000	10	0.800			
	总数	17.800	19				
TBIL	组间	0.423	9	0.047	0.804	0.624	3.02
	组内	0.585	10	0.058			
	总数	1.008	19				
TP	组间	6.114	9	0.679	2.001	0.147	3.02
	组内	3.395	10	0.339			
	总数	9.509	19				
ALB	组间	0.860	9	0.096	0.901	0.557	3.02
	组内	1.060	10	0.106			
	总数	1.920	19				

3.2 能力验证结果评价

3.2.1 参加实验室的基本情况

本研究共有 41 家实验室报名参加, 最终向 41 家实验室发送了能力验证样品, 回报 ALT、AST、ALP、TBIL、TP 和 ALB 结果的分别有 40、41、33、31、40 和 40 家。41 家实验室分布于 18 个省、自治区或直辖市, 分布情况见表 5。

所有 41 家参加实验室均采用了相同的检测方法, ALT、AST 和 ALP 采用速率法, TBIL 采用钒酸氧化法, TP 采用双缩脲法, ALB 采用溴甲酚绿法。92.7%的分析仪器为国外品牌, 只有 7.3%的仪器为国产品牌。

3.2.2 数据正态性检验及统计量结果

对能力验证结果数据进行单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验, *P* 值大于 0.05 时, 数据成正态性分布, *P* 值小于或等于 0.05 时, 数据不成正态性分布。结果显示, 所有指标的 Kolmogorov-Smirnov 检验 *P* 值均大于 0.05, 数据成正态性分布。5 个样品能力验证结果的统计量见表 6。

表 3 高水平样品的均匀性检验结果
Table 3 Homogeneity results of high concentration samples

指标名称	方差来源	平方和	自由度	均方	<i>F</i>	<i>P</i> 值	<i>F_α</i>
ALT	组间	25.450	9	2.828	1.203	0.386	3.02
	组内	23.500	10	2.350			
	总数	48.950	19				
AST	组间	42.200	9	4.689	0.756	0.657	3.02
	组内	62.000	10	6.200			
	总数	104.200	19				
ALP	组间	88.050	9	9.783	0.812	0.618	3.02
	组内	120.500	10	12.050			
	总数	208.550	19				
TBIL	组间	5.065	9	0.563	0.694	0.703	3.02
	组内	8.108	10	0.811			
	总数	13.173	19				
TP	组间	0.582	9	0.065	0.640	0.743	3.02
	组内	1.010	10	0.101			
	总数	1.592	19				
ALB	组间	0.452	9	0.050	1.477	0.275	3.02
	组内	0.340	10	0.034			
	总数	0.792	19				

表4 样品稳定性试验结果
Table 4 Stability test results of samples

指标名称	低水平样品(n=6)			判定结果	高水平样品(n=6)			判定结果
	37 °C(P值)	运输条件(P值)	室温条件(P值)		37 °C(P值)	运输条件(P值)	室温条件(P值)	
ALT	1.00	0.07	0.25	通过	0.29	0.36	0.13	通过
AST	0.06	0.30	1.01	通过	0.35	0.07	0.48	通过
ALP	0.13	0.47	0.33	通过	0.83	0.47	0.27	通过
TBIL	0.27	0.41	0.61	通过	0.30	0.80	0.71	通过
TP	0.56	0.93	0.25	通过	0.76	0.75	0.95	通过
ALB	0.44	0.35	0.16	通过	0.81	0.25	0.53	通过

表5 参加实验室的地域分布情况
Table 5 Regional distribution of participated laboratories

地域	数量	地域	数量
海南省	1	江苏省	5
安徽省	1	江西省	1
北京市	7	山东省	3
四川省	4	山西省	1
广东省	3	上海市	1
广西省	2	天津市	4
河北省	2	云南省	1
黑龙江省	1	浙江省	1
湖北省	1	重庆市	2

表6 能力验证结果的统计量
Table 6 Statistical values of proficiency testing

指标名称	参加数量	均值	标准差	K-S 检验 P 值	上限	下限
ALT1	40	34.70	3.25	0.106	41.64	27.76
ALT2	40	127.23	10.15	0.685	152.68	101.78
ALT3	40	34.65	3.21	0.138	41.58	27.72
ALT4	40	127.94	10.05	0.214	153.53	102.35
ALT5	40	127.42	8.83	0.913	152.91	101.94
AST1	41	35.35	2.49	0.110	42.42	28.28
AST2	41	157.72	18.67	0.503	189.27	126.18
AST3	41	35.45	2.38	0.085	42.54	28.36
AST4	41	158.34	18.72	0.182	190.01	126.67
AST5	41	154.97	9.57	0.363	185.96	123.98
ALP1	33	170.15	24.73	0.969	221.20	136.12
ALP2	33	278.37	43.15	0.999	361.88	222.70
ALP3	33	170.64	24.97	0.911	221.83	136.51
ALP4	33	280.35	43.17	0.988	364.46	224.28
ALP5	33	279.93	45.53	0.877	363.91	223.95
TBIL1	31	25.64	2.30	0.402	30.76	20.51
TBIL2	31	90.65	9.50	0.116	108.78	72.52
TBIL3	31	25.68	2.31	0.323	30.81	20.54
TBIL4	31	91.62	10.62	0.579	109.94	73.29
TBIL5	31	90.92	8.79	0.377	109.11	72.74
TP1	40	59.36	2.21	0.584	65.30	53.43
TP2	40	46.02	2.18	0.636	50.62	41.42
TP3	40	59.53	2.36	0.786	65.48	53.58
TP4	40	46.19	2.75	0.775	50.81	41.57
TP5	40	46.19	3.04	0.565	50.81	41.58
ALB1	40	42.34	1.72	0.795	46.58	38.11
ALB2	40	29.47	1.51	0.982	32.42	26.53
ALB3	40	42.45	1.87	0.544	46.70	38.21
ALB4	40	29.43	1.96	0.914	32.37	26.48
ALB5	40	29.44	1.59	0.866	32.39	26.50

3.2.3 评价结果

除 ALP 满意率为 100%外, 其余所有指标均出现不满意的结果, 评价结果见表 7。

4 结论与讨论

在食品药品安全性评价研究中, ALT、AST、ALP、TBIL、TP 和 ALB 是肝脏毒性评价的常规指标, 也有文献报道用于体外细胞培养的毒性评价研究^[15]。本研究中, 各实验室检测这 6 个指标时所采用的测定方法与国际临床化学联合会(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)所推荐的检测方法一致, 这在方法学上保证了数据的可比性。本研究制定评价标准时, 参考了美国临床实验室改进修正法案(CLIA'88)和中国卫生行业标准《临床生物化学检验常规项目分析质量指标》(WS/T 403-2012)对这 6 项指标的质量要求, 这保证了评价标准的科学性、权威性和适用性^[12,16,17]。

本研究中的 6 项肝功指标, 只有 AST 是所有实验室均开展的项目, 其余项目均没有全部开展。ALP 的满意率为 100%, TBIL 的满意率最低, 满意率只有 74.2%。TBIL 对外

表7 能力验证评价结果
Table 7 Evaluation results of proficiency testing

指标名称	回报结果数	满意结果数	满意率(%)	不满意的实验室代码
ALT	40	39	97.5	518
AST	41	40	97.6	518
ALP	33	33	100	-
TBIL	31	23	74.2	446,241,352,531,571,652,809,710
TP	40	36	90	1,531,666,809
ALB	40	39	97.5	742

注: -表示无实验室代码。

界环境比较敏感,不严格按照能力验证作业指导说明书进行保存和操作,很可能是导致TBIL评价结果不满意的原因。

导致评价结果不满意的因素主要有以下几点,实验室应查找不满意结果发生的具体原因,并进行纠正,同时申请测量审核进行再次评价。实验室应保留对不满意指标所采取的纠正措施及产生效果的相关记录,以供监管者审阅。

(1)数据回报错误:实验室在数据回报时,将错误的的数据回报。出现这种情况的实验室,应加强数据审核,严格执行数据的质量保证措施。

(2)长时间不校准:实验室长期不进行校准,甚至在更换了试剂、反应杯、光源以及其他零部件后也不进行校准,由此很可能导致检测结果的不准确。制定适当的校准频率和校准前提条件,确保校准物质的有效性,这些因素对能力验证数据的准确性异常重要。

(3)检测参数设定原因:对于不满意的指标,要核对该指标的检测参数设定是否有误,特别是直接影响测定结果的参数,如检测方法、反应时间、测定时间点、反应方向、加样量、试剂量、校准方式以及校准液浓度等等。

(4)试剂因素:试剂保存条件不当会导致变质,试剂长时间放置会导致浓度改变。试剂变质或浓度变化都有可能导致能力验证结果不满意。

(5)机械因素:查找仪器是否有机械方面的原因,比如吸光度值是否正常,杯空白是否正常,光源是否老化,加样针是否密闭等。

参考文献

- 陆雅春,宁芬,李婷婷,等. ALT, AST, GGT和LDH检测JSCC法变更IFCC法性能验证[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 111-114.
Lu YC, Ning F, Li TT, et al. Evaluation of the method change from JSCC to IFCC for ALT, AST, GGT and LDH detection [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(2): 111-114.
- 颜清,穆润清,康辉. 国际酶学参考实验室间比对四种酶学项目结果分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(5): 347-351.
Yan Q, Mu RQ, Kang H. The analysis of the 4 enzymatic assays in enzyme RELA results [J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(5): 347-351.
- GB/T 28043-2011/ISO 13528 利用实验室间比对进行能力验证的统计方法[S].
GB/T 28043-2011/ISO 13528 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons [S].
- GB/T 27043-2012/ISO/IEC 17043:2010 合格评定-能力验证的通用要求[S].
GB/T 27043-2012/ISO/IEC 17043:2010 Conformity assessment-general requirements for proficiency testing [S].
- CNAS-CL03 能力验证提供者认可准则[S].
CNAS-CL03 Accreditation criteria for proficiency testing providers [S].
- CNAS-GL03 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S].
CNAS-GL03 Guidance on evaluating the homogeneity and stability of samples used for proficiency testing [S].
- 孙姗姗,张会亮,黄传峰. 乳粉中维生素B₁和B₂含量测定的能力验证分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(7): 2523-2530.
Sun SS, Zhang HL, Huang CF. Analysis of proficiency testing on the quantification of vitamin B₁ and B₂ in milk powder [J]. J Food Saf Qual, 2017, 8(7): 2523-2530.
- 熊婧,刘雅丹,宁保明,等. 实验室化学药品熔点测定能力验证研究[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 386-388.
Xiong J, Liu YD, Ning BM, et al. Proficiency testing for melting point determination of chemical drugs in laboratory [J]. China Pharm, 2017, 20(2): 386-388.
- 张宁,钱沛泽,牛承辉. 果汁中胭脂红、柠檬黄和日落黄含量检测能力验证研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(8): 3146-3150.
Zhang N, Qian PZ, Niu CH. Proficiency testing of determination of carmine, tartrazine and sunset yellow in fruit juice [J]. J Food Saf Qual, 2017, 8(8): 3146-3150.
- 张会亮,黄传峰,孙姗姗,等. 米粉中六六六农药残留测定的能力验证研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(7): 2453-2458.
Zhang HL, Huang CF, Sun SS, et al. Proficiency testing on the determination of hexachlorocyclohexane in rice flour [J]. J Food Saf Qual, 2017, 8(7): 2453-2458.
- CNAS-GL02 能力验证结果的统计处理和评价指南[S].
CNAS-GL02 Guidance on statistic treatment of proficiency testing results and performance evaluation [S].
- 刘远兴,吴新伟,李建杰,等. 质量控制工具在临床生化项目过程能力验证中的应用[J]. 嘉应学院学报, 2013, 31(5): 73-79.
Liu YX, Wu XW, Li JJ, et al. The application of quality control tools for clinical biochemical process capability verification [J]. J Jiaying Univ, 2013, 31(5): 73-79.
- 冯育芳,邢进,付瑞,等. 实验动物金黄色葡萄球菌的实验室检测能力验证结果评价[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2): 195-198.
Feng YF, Xing J, Fu R, et al. Evaluation of the ability to detect

Staphylococcus aureus in experimental animal laboratories [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2016, 24(2): 195–198.

- [14] 付瑞, 王洪, 王淑菁, 等. 兔出血症病毒抗体的实验室检测能力验证结果评价[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2): 88–190.

Fu R, Wang H, Wang SQ, *et al.* Evaluation of the proficiency of laboratories for detection of rabbit hemorrhagic disease virus antibody [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2016, 24(2): 88–190.

- [15] 程畅, 黄成, 王雅蕊, 等. 梔子苷衍生物五乙酰梔子酸对人肝细胞损伤的保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(7): 946–949.

Cheng Y, Huang C, Wang YR, *et al.* Protective effect of Gardenoside derivative on human hepatocyte injury [J]. Acta Univ Med Anhui, 2014, 49(7): 946–949.

- [16] WS/T 403-2012 临床生物化学检验常规项目分析质量指标[S].

WS/T 403-2012 Analytical quality specifications for routine analytes in clinical biochemistry [S].

- [17] 梁紫甄, 赵莹, 陈顺仪, 等. 三台不同生化分析仪间部分生化项目结果比对和偏倚评估[J]. 海南医学, 2016, 27(16): 2658–2660.

Liang ZZ, Zhao Y, Chen SY, *et al.* Comparison analysis between different biochemical analysis systems [J]. Hainan Med J, 2016, 27(16): 2658–2660.

(责任编辑: 姜 珊)

作者简介



苗玉发, 副主任药师, 主要研究方向为食品药品安全性评价。

E-mail: miaoyufa@nifdc.org.cn



顾 玥, 硕士研究生, 主要研究方向为食品药品毒理学研究。

E-mail: 839552317@qq.com



张河战, 研究员, 主要研究方向为食品药品检测质量控制。

E-mail: zhanghz@nifdc.org.cn



黄芝琪, 研究员, 主要研究方向为食品药品毒理学。

E-mail: hzhiying@mail.sysu.edu.cn