

## · 检验仪器与试剂评价 ·

## 不同电化学发光免疫分析仪测定结果的可比性分析

陈思宇

(双流县第一人民医院检验科, 四川成都 610200)

**摘要:**目的 探讨罗氏 E601 和 E411 两系统间相同项目的检测结果是否具有可比性, 以确保不同仪器在检测相同项目时检测结果的准确性和一致性。方法 按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)EP9-A2 文件要求, 以 E601 电化学发光免疫分析仪为比对仪器, E411 为实验仪器, 促甲状腺激素(TSH)为比对项目进行比对分析。以美国临床实验室修正法规(CLIA'88)规定的室内质量评价允许误差范围的 1/2TEa 为标准, 对两系统间的预期偏倚进行评估。结果 两检测系统在医学决定水平处的预期偏倚在允许范围内, 临床可以接受。结论 临床实验室内同一检测项目同时在两套或以上系统检测时应进行比对和偏倚评估, 以确保检测结果具有可比性。

**关键词:**偏倚; 电化学发光; 比对研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.037

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)03-0340-03

## Compare the results from different electro-chemiluminescence immunoassay analyzer

Chen Siyu

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Shuangliu County, Chengdu, Sichuan 610200, China)

**Abstract: Objective** To ensure the accuracy and consistency of Roche E 601 and E 411 in detection of TSH. **Methods** The value of TSH of patient's serum was detected by Roche E411 (experimental method) and was compared with Roche E601 (control method) according to the American Committee for clinical laboratory standards (NCCLS) approved EP9-A2. Using revised regulations to American Clinical Laboratory (CLIA '88) provisions of the EQA allowable error range of 1/2TEa as the standard, the comparability and bias of the two systems were evaluated. **Results** Two detection systems in the expected bias at medical decision level are within the allowable range and clinical acceptable. **Conclusion** It is necessary to analyze the bias of the results by two or more than two systems in clinical laboratory, which can insure the comparability.

**Key words:** bias; electrochemiluminescence; comparative study

随着检验医学的迅猛发展,越来越多的医院或实验室同时存在不同品牌、不同型号、不同原理的多台仪器检测相同项目的现象。在实际检测过程中由于校准物的定值、仪器校准及仪器使用中漂移等因素的存在,导致同一标本在不同仪器上的结果有一定的差异。若系统误差过大,测定结果的可比性差,必将会影响临床的诊断、治疗与疗效观察。因此,保证其检测结果的可比性与一致性对检验质量及临床诊断、治疗至关重要<sup>[1]</sup>。《医学实验室:质量和能力的专用要求》明确规定,如果同一检验项目应用不同的方法或设备,或在不同地点进行,实验室应建立相应程序来定期评估在整个临床使用区内检测结果的溯源性和可比性<sup>[2]</sup>。笔者按照 EP9-A2 文件要求<sup>[3]</sup>,对采用罗氏 E601 和 E411 系统检测血清促甲状腺激素(TSH)进行了比对分析和偏倚评估,报道如下。

## 1 材料与与方法

**1.1 标本来源** 随机选择 40 例血清样本,包括高、中、低值样本,且浓度范围尽可能覆盖该项目的分析测量范围,并使至少 50% 样本的检测结果处于实验室参考区间之外,所有操作均应在 2 h 内检测完毕,以确保检测结果的稳定。标本检测得到的浓度范围分布如下: < 0.27  $\mu$ IU/mL 占 10%, 0.27~4.20  $\mu$ IU/mL 占 40%, 4.21~8.40  $\mu$ IU/mL 占 10%, 8.41~16.80  $\mu$ IU/mL 占 10%, 16.81~100.00  $\mu$ IU/mL 占 30%。

**1.2 仪器与试剂** 罗氏 E601 和 E411 电化学发光免疫分析仪及原装配试剂盒、校准品和质控品,批号均相同且均在有效期内。

**1.3 方法** 样本测定:以 E601 电化学发光免疫分析仪为比对仪器(X),E411 为实验仪器(Y),按照仪器标准操作程序进行操作,在保证每日质控结果在控的情况下,测定待检样本,获得检测结果。每天取 8 份患者新鲜血清样本(样本无溶血、黄疸、脂血),用 E601 和 E411 两台仪器分别进行双份平行测定,第一次测定顺序为 1→8,第二次测定顺序为 8→1。连续检测 5 d,共分析 40 个样本,记录结果。

**1.4 统计学处理** 根据 EP9-A2 文件中的流程,对所得数据进行统计学处理和偏倚评估,包括:(1)精密度和准确度实验;(2)方法内和方法间的离群值检查;(3)数据作图;(4)线性关系的目测检查;(5)X 值合适范围的检验;(6)计算线性回归方程;(7)目测检查离散度;(8)偏倚标准差的计算;(9)计算预期偏倚及与性能标准的比较。

## 2 结果

**2.1 仪器的精密度和准确度实验** 在两检测系统上分别测定质控品,每仪器测定批内精密度的(高值、低值质控品在一天内各检测 20 次),批间精密度的(高值、低值质控品各检测 20 次,4~5 d 内完成),以澳大利亚室间质评标准  $t \pm 1.5s$  或  $t \pm 15\%$  为日间 CV 的允许范围作为判断依据;用连续 20 d 的质控数据与靶值比较计算其准确度,以相对偏差  $SE\% \leq 1/2CLIA'88$  允许总误差(TEa)为可接受范围(即  $SE\% \leq 5\%$ )。两检测系统检测结果的日间 CV 及总 CV 均小于 15%,表明两个检测系统 TSH 检测结果的精密度的良好,有很好的可比性,符合临床要求,见表 1、2。相对偏差均小于 2%,符合相对偏差  $SE\% \leq 1/2CLIA'88$

允许总误差(TEa)的要求,说明两系统的准确度良好,见表 3。

表 1 两仪器检测的批内精密度

项目	比对仪器			实验仪器		
	$\bar{x}$	$s$	CV%	$\bar{x}$	$s$	CV%
质控品 1	1.7	0.021	1.23	1.73	0.032	1.85
质控品 2	8.92	0.067	0.75	9.10	0.220	2.42

2.2 离群值的检查 在进行离群值检查时,均以同时超过绝对偏差和相对偏差界限值的 4 倍判断为离群值。

2.2.1 方法内双份测定的离群值检查 比较方法(X)绝对偏差界限值是  $4\overline{DX}$  为 1.20;相对绝对偏差界限值是  $4\overline{DX'}$  为

0.064 0;实验方法(Y)绝对偏差界限值是  $4\overline{DY}$  为 1.18;相对偏差界限值是  $4\overline{DY'}$  为 0.088 0。实验结果表明,所得数据无离群值存在。

2.2.2 方法间的离群值检查 方法间绝对偏差界限值是  $4\overline{E}$  为 3.0 (2.52)、相对偏差界限值是  $4\overline{E'}$  为 0.233 2,实验结果表明,所得数据无离群值存在。

表 2 两仪器检测的批间精密度

项目	比对仪器			实验仪器		
	$\bar{x}$	$s$	CV%	$\bar{x}$	$s$	CV%
质控品 1	1.72	0.021	1.22	1.75	0.040	2.29
质控品 2	9.03	0.075	0.83	9.16	0.286	3.12

表 3 两仪器检测的准确度实验

项目	比对仪器 E601				实验仪器 E411			
	靶值	实测值	偏差	相对偏差	靶值	实测值	偏差	相对偏差
质控品 1	1.71	1.70	0.01	0.58%	1.75	1.73	0.02	1.14%
质控品 2	8.90	8.92	0.02	0.22%	8.96	9.10	0.14	1.56%

2.3 数据作图

2.3.1  $\overline{Y_i}$ 对 $\overline{X_i}$ 的散点图 以实验方法每样本双份测定的均值 $\overline{Y_i}$ 为 Y 轴,比较方法每样本双份测定的均值 $\overline{X_i}$ 为 X 轴作图,使 X、Y 轴的原点和刻度一致,做一条通过原点,斜率为 1.0 的直线。见附图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.3.2  $Y_{ij}$ 对 $\overline{X_i}$ 的散点图 以实验方法每次测定值  $Y_{ij}$  为 Y 轴,比较方法每样本双份测定的均值 $\overline{X_i}$ 为 X 轴(按 2.3.1 方式作图)作图。见附图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.3.3  $(\overline{Y_i} - \overline{X_i})$ 对 $(\overline{Y_i} + \overline{X_i})/2$ 的偏倚图 以每样本双份测定的均值差 $\overline{Y_i} - \overline{X_i}$ 为 Y 轴,以 $(\overline{Y_i} + \overline{X_i})/2$ 为 X 轴( $X=0$  为水平中线)作图,见附图 3(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.3.4  $(Y_{ij} - \overline{X_i})$ 对 $(\overline{Y_i} + \overline{X_i})/2$ 的偏倚图 以每样本单次测定值  $Y_{ij}$  与 $\overline{X_i}$ 的差为 Y 轴,以 $(\overline{Y_i} + \overline{X_i})/2$ 为 X 轴( $X=0$  为水平中线)作图,见附图 4。

2.4 线性关系的目测检查 从附图 1、2 可以初步看出,在整个检测范围内,所得数据呈较好的线性相关(线性包括了医学上有意义的浓度范围),可继续进行下一步分析。

2.5 X 值合适范围的检验 EP9-A2 文件指出,如果检测方法的取值范围足够宽时,检测方法的误差对回归计算的影响可以忽略不计,相关系数( $r$ )可用来粗略估计;经计算得两种方法的相关系数  $r=0.999 1(r^2=0.998 5)$ 。因为  $r \geq 0.975$ ,可以认为 X 取值范围合适。

2.6 计算线性回归方程 经统计学计算得线性回归方程:  $Y=1.009 5X-0.027 5, r^2=0.998 5$ 。检测结果行配对  $t$  检验有:  $t=0.772 1, P=0.222 4 > 0.05$ ,表明两系统检测结果差异无统计学意义。

2.7 目测检查离散度 目测离散图和偏倚图,观察离散是否具有均一性。经计算,在 TSH 数据范围内高值和中低值样本的标准差间的差异有统计学意义(大于 3:1 或更大),提示在高浓度样本中有非恒定精密度,标准估计误差不适用于评价围绕回归线的变异,此时应使用分部残差方法作变异评估和平均偏倚的说明。

2.8 偏倚标准差的计算 按 X 递增的顺序制表,从偏倚图的两端计算点数到  $2N/3$  处作为每组的分界点将数据分成 3 组(低、中、高),每组应含大约相同的数据。对每组数据分别进行偏倚标准差的计算,得  $S_1=0.873 5; S_2=1.462 9; S_3=29.513 4$ 。此结果说明在 TSH 数据范围内高值和中低值样本标准差间的差异有统计学意义(大于 3:1 或更大)。

2.9 计算预期偏倚及与内部性能标准的比较 选取  $X_c=0.30 \mu\text{IU/mL}$  和  $X_c=5.00 \mu\text{IU/mL}$  两点作为 TSH 医学决定水平的观察点,分别计算相应的预期偏倚和 95% 的可信区间。以系统误差小于澳大利亚室内质量评价标准规定的允许误差为临床可接受标准;以医学决定水平处的预期偏倚来判断两系统是否具有可比性<sup>[4-5]</sup>。在 TSH 医学决定水平处的预期偏倚的 95% 可信区间上限小于规定的可接受偏倚,表明预期偏倚小于可接受偏倚的概率很高( $>97.5\%$ ),因此实验方法与比对方法的偏差可以接受,两者检测结果具有可比性。见表 4。

表 4 医学决定水平处的预期偏倚及其 95% 的可信区间

$X_c$	允许偏倚(1/2TEa)	预期偏倚	相对偏倚	预期偏倚的 95% 的可信区间		是否接受
				负偏倚	正偏倚	
0.30 $\mu\text{IU/mL}$	15.0%	-2.49%	8.30%	-6.77%	1.79%	接受
5.00 $\mu\text{IU/mL}$	15.0%	1.24%	0.25%	-7.53%	10.01%	接受

3 讨 论

为消除或减少因仪器不同所引起的检测结果的差异,实验

室在对仪器进行定期校准、质量控制的基础上,必须有效建立仪器之间的比对制度,确保检测结果的可比(下转第 368 页)

围细胞发生坏死,破骨细胞清除残留死骨,成骨细胞形成新骨,整个愈合过程中,成骨细胞和破骨细胞都参与其中。BGP 反应的是成骨细胞的活动状态,因此在骨折愈合的过程中,BGP 会升高。患者骨折愈合后 BGP 水平仍然较骨折初始的时候高,这与骨折断端新合成的骨质仍处于高的骨吸收和骨形成有关。这个状态会持续多长时间,以后会不会回到初始水平,还有待进一步研究。

ALP 在人体各个脏器官中分布广泛,有 6 种同工酶,本研究中检测的 ALP 是总的 ALP 的活性。血清中的 ALP 主要来自于肝脏和骨骼,还有些来自于小肠绒毛上皮与成纤维细胞、还有来自于胎盘及癌细胞。在肝脏和骨骼发生病变时 ALP 均会有不同程度的升高。在骨折的愈合过程中,随着骨溶解和新骨形成,ALP 的活性会有一定程度的升高。骨折完全愈合后 ALP 的水平会恢复至初始状态。人体内 99% 的钙以羟基磷灰石结晶的形式存在于骨骼中,其余 1% 包含于细胞外液和软组织中。血液中的钙有非扩散性钙及扩散性钙两部分。非扩散性钙与蛋白质结合,约占血浆总钙的 40%~50%;扩散性钙主要为离子钙;还有小部分的钙盐,如柠檬酸钙,其他有机酸钙盐及碳酸氢钙等。非扩散性钙与扩散性钙受 H<sup>+</sup> 浓度和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 浓度的影响,在生理状态下保持平衡。骨折愈合过程中,入院 3 周和入院初始的血清总钙浓度有变化,但是变化比较差异无统计学意义(P>0.05)。

在日常的临床检验中,BGP 主要用于骨质疏松的诊断和疗效的判断<sup>[4]</sup>。临床医师经常发现部分骨折患者的 BGP 浓度超出正常参考范围,但是患者的骨密度检查和病理报告又没有

提示有骨质疏松。这个时候就应该考虑骨折对 BGP 水平的影响。

骨折病程中一般在第 3 周为原始骨痂形成期,这个时期有大量的骨痂形成,但是骨折还是未完全愈合,骨折完全愈合一般需要 8~12 周的时间。但由于骨折患者一般在术后四周内就出院,康复后再返院取出内固定器材,有一部分患者在康复后,在其他医院取内固定器材,所以本文仅仅统计了患者入院第 3 周的检测结果,和部分返院取内固定器材的患者的结果。本文仅仅探讨了下肢骨折病程中的第 3 周的原始骨痂形成期和愈合后的变化,如果要了解整个下肢骨折的愈合过程中这些指标的变化,以及这些指标对愈合的影响,还需要进一步进行研究。

参考文献

[1] 邢学武,向川,卫小春.骨转换生化标志物及其应用研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2009,15(8):610-617.  
 [2] 王敬群.特发性身材矮小儿童血清骨碱性磷酸酶和骨钙素的测定及临床意义[J].中国妇幼保健,2008,23(21):2987-2988.  
 [3] 邓伟民,刘坚,叶竹,等.男性骨代谢生化指标与年龄及骨密度相关分析[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(3):179-185.  
 [4] 刘长明,王毅,谢继华.骨代谢生化指标对老年原发性骨质疏松症诊断的评价[J].中华骨科杂志,1998,18(10):20-22.

(收稿日期:2013-10-08)

(上接第 341 页)

性,实现同一实验室不同检测系统检测结果的可比性与一致性是当前实验室质量管理评审活动的重要内容<sup>[6]</sup>,也是实现量值溯源和检测结果可比性的重要途径<sup>[7]</sup>,更有利于不同级别医院检验结果互认制度的推广应用。

ISO 15189 文件指出:“同样的检验应用不同的程序或设备时,应有确切机制以验证在整个临床适用区内检验结果的可比性”,同时文件明确要求:“分析系统应具有完整性和有效性,实验室应使用与分析系统相适应的试剂、校准品、质控品和消耗品等,并能提供测定结果的溯源性”<sup>[7]</sup>。因此对不同化学发光免疫分析的检测系统进行比对以了解各检测项目结果的可比性和偏倚评估是非常必要的<sup>[8]</sup>。

国内有研究人员对 TSH 检测项目在不同检测系统间的比对分析采用了计算医学决定水平处的相对误差的方法,并对临床可接受性、可比性进行了判断,对偏倚进行了评估<sup>[9-10]</sup>。尽管在整个分析测量范围内具有恒定的不精密度(均匀的离散度)的方法很少,但笔者认为如果所取数据范围上限和下限的标准差之间差异有统计学意义(P<0.05)(3:1 或更大)时,对不具有均匀离散度的分析应采取分部残差法计算各部的预期偏倚及偏倚的标准差。本实验根据 EP9-A2 文件要求,对 E601 和 E411 两台仪器进行了比对分析和偏倚评估,实验结果表明:同一样本在使用不同检测系统相同检测原理时其检测结果具有可比性,符合临床要求。

综上所述,在保证检测系统精密度和准确性的前提下,建立起各检测系统规范化的长效比对机制,对实现不同检测系统间检测结果的一致性和可比性具有重要意义。同时,使实验室对检测结果的偏倚有了明确的了解和准确的评估管理依据,保证了检测结果的准确性和同一实验室在检测同一项目时结果

的延续性<sup>[11]</sup>。

参考文献

[1] 王治国,李小鹏,武平原.临床检验室内质量控制数据实验室间比对[J].中华检验医学杂志,2004,27(10):701-702.  
 [2] 中国合格评定国家认可委员会.ISO 15189:医学实验室质量和能力认可准则[S].北京:中国合格评定国家认可委员会,2006.  
 [3] The National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples [S]. Wanye:PA,NCCLS,2002.  
 [4] 冯仁丰.临床检验管理技术基础[M].上海:上海科学文献出版社,2003:5-8.  
 [5] 王治国.临床检验质量控制技术[M].北京:人民卫生出版社,2004:38-54.  
 [6] 朱晨光,黄伟华,李明.浅谈实验室管理体系的管理评审控制环节[J].中国卫生检验杂志,2008,18(1):151-152.  
 [7] 魏昊,丛玉隆.医学实验室质量管理与认可指南[M].北京:中国计量出版社,2004:72-93.  
 [8] 林向阳,王忠永,周武,等.不同检测系统甲胎蛋白测定结果的可比性及偏倚评估研究[J].中华检验医学杂志,2008,31(8):908-909.  
 [9] 秦辛玲,黄立伟,石青峰,等.罗氏 E170 与 E601 检测系统间甲状腺激素测定结果的偏倚分析及可比性研究[J].现代检验医学杂志,2010,25(4):109-111.  
 [10] 蔡新,余清,杨丽,等.血清甲胎蛋白在两个免疫分析系统间检测的比对评估[J].数理医药学杂志,2008,21(2):169-173.  
 [11] 马冬红,陆汉魁,高云朝,等.血清促甲状腺素免疫检测技术[J].上海交通大学学报:医学版,2010,30(3):356.

(收稿日期:2013-12-08)