

• 质控与标规 •

全线性范围内多个定量检测系统间的偏倚评估

赵 猛, 罗金刚, 兰小鹏

(南京军区福州总医院全军临床检验研究所, 福建福州 350025)

摘要:目的 改进 EP9-A2 指南使之可用于全线性范围内多个定量检测系统间的偏倚评估。方法 在 4 套检测系统(A、B、C、D)上检测 40 份患者标本的血清总胆固醇浓度,以 A 系统为参考系统,按 EP9-A2 指南评估 B、C、D 系统的偏倚;在此基础上,计算两两系统间偏倚可接受距离 DD (偏倚与分析质量目标之间的距离),以置信区间包含 0 为标准来识别系统间不可接受的偏倚。结果 与 A 系统相比,B、C 两系统呈负向偏倚,D 系统呈正向偏倚,但 B、C、D 与 A 系统的偏倚均可接受;各系统间 DD 呈正态分布;除 \overline{DD}_{BD} 置信区间包含 0, B、D 两系统间偏倚不可接受外,其余系统间偏倚均可被接受;将 D 系统结果经 A 系统校正后,各系统间偏倚均可接受;作图可提供全线性范围内的偏倚评估。结论 DD 均值的置信区间,可在全线性范围内有效评估 3 个或多个系统间的偏倚,可用于评估系统间的结果可比性。

关键词:测量范围; 偏倚可接受距离; 偏倚; 方法学比对

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.045

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)11-1478-02

Improvement of EP9-A2 for bias estimation among multiple quantitative detection systems in full range of AMR

Zhao Meng, Luo Jingang, Lan Xiaopeng

(PLA Institute for Clinical Laboratory Medicine, Fuzhou General Hospital, Nanjing

Military Area Command Fuzhou, Fujian 350025, China)

Abstract: Objective To improve EP9-A2 for Bias estimation among multiple quantitative detection systems within full range of AMR. **Methods** 40 patients specimens were determined twice for serum total cholesterol by four detection systems(A, B, C and D). With system A served as comparative method, Bias between A and the other three was evaluated according to CLSI EP9-A2 separately. Furthermore, DD (distance from deviation to tolerable error) and its average confidence intervals between every two system were calculated and compared with zero. The confidence interval of greater than zero was served as criteria for accepting bias between every two system. **Results** Bias between A and the other three meet the analytical quality specification according to EP9-A2, although that of D system was positive, and those of B and C system were negative. DD between every two system obeyed normality distribution. All biases between every two system was acceptable except that between B and D, causing of their interval containing zero. After correcting of results from system D, Biases between every two system were all acceptable. Plots of confidence interval could provide a full range bias assessment within AMR. **Conclusion** Comparability and Bias estimation in full range of AMR for results between every two system among 3 or more systems could be evaluated by confidence intervals.

Key words: measurement range; distance from deviation to tolerable error; bias; method comparison

临床实验室中,同一项目在多个系统上检测,必须进行方法学比对和偏倚评估。对于 2 个检测系统,可采用 CLSI 的 EP9-A2 指南——《用患者样本进行方法学比对及偏倚评估》^[1-2](下称 EP9-A2)推荐的方法进行方法比对和偏倚评估。不过,一个临床常常碰到的问题是:当定量检测系统为 3 个或 3 个以上时,比对系统与参考系统比对的偏倚均在可接受范围内,比对即可通过。但是,待比对系统的偏倚具有方向性,可正可负。当正偏倚和负偏倚所属的 2 个待比对系统之间再比对时,两者偏倚就极有可能不被接受。实际工作中,如果某患者第一次标本是在正偏倚系统上检测,而第二次标本恰好是在负偏倚系统上检测,则这 2 次结果就会存在不可接受的偏差,而一个患者的多次标本检测,几乎无法保证均在同一分析系统上进行。

中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 407-2012——《医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南》^[3](下称 WS/T 407-2012),采用计算系统间均值的极差再与可接受误差比较,并通过数字转换获得结果一致性的方法,可以较好地解决上述问题。但是,WS/T 407-2012 采用的极差比对方法不能在全线性范围内比对,只能选择与质控品相近的浓度,即在固定浓度区间进行比对,比对结果不尽全面,无法判定该浓度区间以外的

偏倚极差能否被接受。不仅如此,WS/T 407-2012 要求实施前必须先进行 EP9-A2 验证,这会增加较大的工作量,造成成本浪费。此外,WS/T 407-2012 无法得出两系统结果数字转换的关系式,仍需借助 EP9-A2 比对数据,存在较大的局限性。

通过数理统计分析,笔者认为,对 EP9-A2 指南稍作改进,即可得出多个系统的全线性范围的偏倚评估,无须再进行 WS/T 407-2012 的固定浓度的可比性分析。本研究评估了 4 个系统检测血清总胆固醇时的偏倚,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 西门子公司生产的 StreamLab 的 4 套生化分析仪及其配套试剂组成的血清总胆固醇检测系统,编号 A、B、C、D。以 A 为参考系统,其余系统为比对系统。

1.2 样本准备及检测 按 EP9-A2 要求,准备 40 份患者血清标本,浓度范围覆盖线性范围。各系统每天同时测试 8 份,颠倒标本顺序共测试 2 次,共 5 d 完成测试。

1.3 统计学处理 按 EP9-A2 指南,绘制回归直线、各系统间检测结果差值 D 的分布;进行标本浓度取值范围合适性检验及计算 B、C、D 系统与 A 系统的偏倚。以 WS/T 403-2012 中规定的总胆固醇总误差的 1/4,即 2.25%,作为 TE 计算两两系统间偏倚可接受距离 DD_{AB} 、 DD_{AC} 、 DD_{AD} 、 DD_{BC} 、 DD_{BD} 、

DD_{CD} 。非参数 $K-S$ 检验各 DD 正态性并计算 \overline{DD} 置信区间,寻找置信区间包含 0 或全部小于 0 的 \overline{DD} ,其指向的两系统的偏倚即为不可接受。对置信区间包含 0 的 \overline{DD} ,计算不同浓度点时的分布范围。再将其所指向的系统,按 EP9-A2 比对结果进行数字转换,重新计算 DD' 及 $\overline{DD'}$ 的置信区间,并判断系统间偏倚是否可被接受。

2 结果

2.1 B、C、D 系统分别与 A 系统相比的回归曲线,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”),偏倚比较见表 1。EP9-A2 分析,标本取值范围适当;在浓度为 5.2 mmol/L 水平处,可接受误差 $TE=5.2 \times 2.25\% = 0.117$ mmol/L, B、C、D 与 A 相比的偏倚均可接受。

表 1 B、C、D 与 A 系统的偏倚比较

参考系统	比对系统	可接受误差 TE (mmol/L)	预期偏倚 (mmol/L)	偏倚置信区间 (mmol/L)
A	B	0.117	-0.067	(-0.07, -0.06)
A	C	0.117	-0.052	(-0.08, -0.02)
A	D	0.117	0.033	(0.01, 0.06)

2.2 DD_{AB} 、 DD_{AC} 、 DD_{AD} 、 DD_{BC} 、 DD_{BD} 、 DD_{CD} 的均值、标准差

表 3 血清胆固醇在 5.2 mmol/L 处两系统间 DD 的正态性检验及 \overline{DD} 置信区间 (5.2 mmol/L, $\alpha=0.05$)

项目	DD_{AB}	DD_{AC}	DD_{AD}	DD_{BC}	DD_{BD}	DD_{CD}
\overline{D}	0.185	0.164	0.0801	0.0958	0.0118	0.033
SD	0.0315	0.0149	0.0109	0.0145	0.0106	0.015
P	0.426	0.840	0.882	0.723	0.383	0.530
置信区间	(0.179, 0.192)	(0.135, 0.194)	(0.058, 0.102)	(0.067, 0.125)	(-0.009, 0.033)	(0.003, 0.063)

表 4 D 系统结果数字转换后系统间 DD' 的正态性检验及均值置信区间 (5.2 mmol/L, $\alpha=0.05$)

项目	DD_{AB}	DD_{AC}	DD_{AD}	DD_{BC}	DD_{BD}	DD_{CD}
\overline{D}	0.185	0.164	0.118	0.096	0.049	0.066
SD	0.032	0.015	0.012	0.015	0.027	0.015
正态检验 P 值	0.426	0.840	0.299	0.723	0.878	0.558
$\overline{DD'}$ 置信区间	(0.179, 0.192)	(0.135, 0.194)	(0.095, 0.141)	(0.067, 0.125)	(0.027, 0.071)	(0.037, 0.096)

3 讨论

临床工作中,多个检测系统与比对系统相比,同时出现正偏倚和负偏倚很常见。本研究中,相对 A 系统, B、C 呈系统负偏倚, D 系统呈正偏倚。按照 EP9-A2 指南, B、C、D 与 A 系统相比,各系统偏倚均可接受, EP9-A2 比对完成。由于 EP9-A2 没有推荐多系统两两比较,因此,不容易发现 B、C、D 三系统间的偏倚是否超出 TE。

由于 EP9-A2 指南要求标本浓度为全线性范围,因此,各系统检测结果不呈正态分布,无法采用结果均值的极差来比较多系统间的相互偏倚,这也可能是 WS/T 407-2012 采用固定浓度点比对的原因所在。

本研究计算两系统间差值 D 与 TE 的距离 DD,分析显示 DD 呈正态分布。其中, BD 两系统间结果偏倚超出 TE。以 A 为标准,将 D 系统结果数字转换后,各系统再两两比较,偏倚均可接受,说明 D 系统校正有效。

与 WS/T 407-2012 标准相比,本研究只需在 EP9-A2 比对基础上进一步数据分析,即可识别待比对系统间不可接受的偏倚,优点有二:一是简单、节约成本和降低工作量,无须再选取质控品浓度附近的标本进行实验和极差分析;二是提供全线性范围内的偏倚分析,而不仅仅局限在某个浓度点。从图 2(见

见表 2,独立样本非参数 K-S 检验,差值 D 均呈正态分布。

2.3 在浓度 5.2 mmol/L 水平处,计算 DD、 \overline{DD} 及其置信区间,见表 3。其中, \overline{DD}_{BD} 的置信区间包含 0,说明 \overline{DD}_{BD} 超出 TE。

表 2 两系统间差值 D 的正态性检验

项目	DD_{AB}	DD_{AC}	DD_{AD}	DD_{BC}	DD_{BD}	DD_{CD}
\overline{D}	-0.068	-0.047	0.037	0.021	0.105	0.084
SD	0.0282	0.133	0.098	0.129	0.098	0.134
P	0.426	0.840	0.882	0.723	0.383	0.530

2.4 由于 C 系统亦为负偏倚(表 3),因此,只对正偏倚的 D 系统进行结果数字转换。转换按表 1 的回归斜率和截距进行计算,转换后重新计算 DD' ,结果见表 4。所有的置信区间均大于 0,说明所有系统两两比较的结果偏倚在 D 系统结果转换后均可接受。

2.5 不同浓度点时, BD 两系统的 \overline{DD}_{BD} 变化见图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。由图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)可见, D 系统结果转换前,只有在浓度大于 5.6 mmol/L 时, B、D 两系统偏倚才可被接受。而转换后,两系统在 4.0 mmol/L 以上偏倚即可接受。

《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)上可直接查出 D 系统结果转换前后, B、D 两系统偏倚可被接受的浓度范围,而 WS/T 407-2012 只能得出具体浓度的比对分析结果,其他浓度区间的偏倚未知。此外,在低于 4.0 mmol/L 浓度时, C、D 与 A 系统之间的偏倚更小,可用 EP9-A2 的分部残差方法更精确地评估偏倚,本研究不再赘述。显然,本方法提供的偏倚分析更加全面,更适合临床应用。

综上所述,本研究采用的方法,可作为 EP9-A2 指南的改进,用于多个定量检测系统的偏倚评估及可比性分析。

参考文献

[1] CLSI. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline[S]. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2002.
 [2] 杨有业,张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:118-141.
 [3] 中华人民共和国卫生部. WS/T 407-2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2012.