

- [5] 石泉贵,陈洪章,卢永周,等. 西藏附红细胞体感染人畜禽的流行病学调查[J]. 中华医药卫生杂志,2004,2(4):7-10.

[6] 石泉贵,李素芝,陈洪章,等. 高原人附红细胞体病的临床特点[J]. 中华临床医学研究杂志,2004,10(89):987-990.

[7] 石泉贵,陈洪章,曾令露,等. 高原人附红细胞体的光镜形态特点[J]. 中华医学卫生杂志,2004,2(8):52-53.

[8] 石泉贵,李素芝,陈洪章,等. 高原人附红细胞体的电镜形态特点[J]. 西藏医药杂志,2010,31(3):33-35.

[9] 石泉贵,陈洪章,卢永周,等. 西藏人附红细胞体母婴垂直传播[J]. 中华现代临床医学杂志,2004,2(7B):1063-1066.
- [10] 石泉贵,李素芝,陈洪章,等. 高原疾病状态下机体感染附红细胞体状况观察[J]. 临床医学研究杂志,2004,10(90):1146-1148.

[11] 石泉贵,陈洪章,何峰,等. 高原献血员附红细胞体感染状况[J]. 中华临床医药杂志,2004,5(12):5-8.

[12] 石泉贵,鞠明兵,陈洪章,等. 高原人附红细胞体对成年家兔感染的实验研究[J]. 华南国防医学杂志,2008,22(5):4-7.

[13] 石泉贵,李素芝,杨光,等. 西藏人附红细胞体的感染与防治[J]. 中华医药卫生杂志,2004,2(10):14-16.
- (收稿日期:2012-08-09)

• 临床生物化学与检验论著(全军检验大会优秀论文) •

两种血清铁生化诊断试剂的临床比对分析^{*}

王惠萱,滕毅,秦忠燕,王珂,陈峻功,毕再华

(中国人民解放军成都军区昆明总医院检验科,云南昆明 650032)

摘要:目的 进行自主研发的国产铁(Fe)生化诊断试剂与进口优质 Fe 诊断试剂对 Fe 实验诊断检测的可比性及偏倚评估,确认研发试剂是否符合临床要求。**方法** 按照美国 CLSI EP9-A 文件,每天选择高、中、低值临床血清标本 10 份,分别用北京九强生物科技公司试剂和 ROCHE 试剂在日本 OLYMPUS AU5421 自动生化分析仪上测定 Fe,以进口 ROCHE 试剂为对照组,北京九强生物科技公司生化试剂为实验组。每份标本正序、倒序各测定 1 次,连测 10 d 每天 10 份,共计 100 份标本。记录测定结果,做统计学分析。**结果** 进口 ROCHE 和国产中生两种 Fe 检验试剂对临床标本 Fe 的检测结果显示,方法内重复性检查 $DX'_i \leq 4 \overline{DX'}$ 、 $DY'_i \leq 4 \overline{DY'}$,离群点检查 $E_{ij} \leq 4 \overline{E}$ 、 $E_{ij}' \leq 4 \overline{E'}$,线性回归 $r=0.999$ 、系统误差的估计值及其置信区间 $| \hat{B}_{Clow}, \hat{B}_{Chigh} |$ 小于允许误差,系统误差符合临床要求。**结论** 自主研发的 Fe 生化诊断试剂与公认的优质进口 ROCHE 诊断试剂两者间具有良好的可比性和相关性。自主研发 Fe 生化诊断试剂符合临床应用要求,用于检测血清铁,其结果准确可靠。

关键词:铁; 试剂盒,诊断; 比对

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.20.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)20-2455-03

Comparison analysis on two kinds of serum iron biochemical diagnostic reagent^{*}

Wang Huixuan, Teng Yi, Qin Zhongyan, Wang Ke, Chen Jungong, Bi Zaihua

(Department of Clinical Laboratory, Kunming General Hospital of PLA, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the comparability and the bias of serum Fe results determined by domestic Fe(iron)diagnostic reagent and imported diagnostic reagent. **Methods** According to the CLSI EP9-A document, eight serum samples with high-, middle- and low-Fe values were selected and the Fe concentrations determination were carried out by OLYMPUS AU5421 automatic biochemical analyzer with Beijing Jiuqiang Fe Reagent and ROCHE Fe Reagent respectively. The control group is ROCHE reagent, the experimental group is Beijing Jiuqiang reagent. The working group recommends that 40 patient samples were analyzed 5 operating days. The results were recorded and statistical analysis was performed. **Results** Two types of Fe diagnostic reagent, ROCHE and Jiuqiang on detection of clinical specimens Fe showed that, methods with in the repetitive inspection $DX'_i \leq 4 \overline{DX'}$ 、 $DY'_i \leq 4 \overline{DY'}$, Outlier chePs $E_{ij} \leq 4 \overline{E}$ 、 $E_{ij}' \leq 4 \overline{E'}$, linear regression $r=0.999$, systematic errors estimates and confidence interval $| \hat{B}_{Clow}, \hat{B}_{Chigh} | < \text{permissible error}$, systematic errors in line with the clinical requirements. **Conclusion** Determination of the results of Fe determined by Domestic BIOSINO BIO Technology Co. Fe Diagnostic Reagent and ROCHE Corporation Fe Diagnostic Reagent, there was a good comparability and positive correlation between the results resulted from two kinds of reagents.

Key words:iron; reagent kits, diagnostic; comparability

保证不同检测系统对同一检验项目检测结果的一致性及准确性是临床实验室质量管理的重要内容^[1]。方法学比较是实现此目的的重要手段^[2]。近年来,临床实验发现,甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染者多出现血清铁和铁蛋白升高,而且随着病情的加重而升高,在重型肝炎者最为明显。国内外很多研究还发现冠心病患者血清铁含量均较健康人高,提示冠心病患者体内铁水平增

高,支持冠心病发病的铁假说。另外,研究提示铁离子代谢异常与高血压存在相关性。所以为保证系统的溯源性,常用昂贵的进口诊断试剂作为临床血清 Fe 的检测试剂^[3-4]。为此,笔者按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)指南文件 EP9-A 的要求,用进口 ROCHE 诊断有限公司 Fe 诊断试剂和北京九强生物科技公司研发的 Fe 诊断试剂对 Fe 的检测结果进行分析和方法学比对研究,现将结果报道如下。

^{*} 基金项目:国家高技术研究发展计划“863 计划”资助项目(2011AA02A111)。

1 资料与方法

1.1 标本 本研究收集中国人民解放军成都军区昆明总医院日常进行 Fe 检测的新鲜、无溶血、无黄疸血清标本,根据样本入选标准、排除标准和剔除标准:在小于或等于 10 μmol/L,10~30 μmol/L 和大于或等于 30 μmol/L 三个范围内选定 100 份样本,其中男性 51 份,女性 49 份。年龄最大 90 岁,最小 3 岁。

1.2 试剂和标准品质控品 ROCHE Fe 诊断试剂购自德国罗氏诊断有限公司。北京九强生物科技公司 Fe 诊断试剂购自北京九强生物科技公司。校准品:分别选用各自配套校准品和质控品。

1.3 仪器 日本 OLYMPUS AU5421 自动生化分析仪。

1.4 方法 由专业技术人员严格按照本实验室的标准操作规程进行实验。首先进行定标:分别用 ROCHE 和北京九强生物科技公司试剂定标液各自进行试剂定标。然后进行质量控制:用 ROCHE 和北京九强生物科技公司的 2 个浓度质控液进行质控操作,重复 3 次,结果都在控,最后对挑选的样本进行编号及检测。按 EP9-A 文件,每天选取高、中、低值临床血清样本各 10 份,分别用 ROCHE 试剂和北京九强生物科技公司诊断试剂按 1~10 号顺序进行 Fe 测定,再按相反顺序 10~1 号重复测定。检测在 2 h 内完成。以上步骤重复 10 d,将所得结果,整理打印,进行后续分析。

1.5 统计学处理 两种诊断试剂对 Fe 测定结果的统计分析按照 EP9-A 指南要求在 Excel 2003 上编制程序进行分析。将 100 份分别用 2 种试剂测定的 Fe 检测数据(X_{ij}, Y_{ij})输入 X、Y 列,计算机自动计算并绘制相应图表。主要内容包括:(1)两种试剂均值结果;(2)方法内重复性检查;(3)离群点检查;(4)计算线性回归;(5)标准误差的计算;(6)计算系统误差的估计值及其置信区间。

2 结果

2.1 两种试剂均值结果 ROCHE 试剂对 Fe 测定结果的均值为 15.12 μmol/L;北京九强生物科技公司试剂对 Fe 测定结果的均值为 14.71 μmol/L。(公式: $\bar{X} = \frac{\sum X_{ij}}{N}, \bar{Y} = \frac{\sum Y_{ij}}{N}$)。

2.2 方法内重复性检查 计算 X 和 Y 两方法各两次测定值之差、Y 方法两次测定值之差与 X 方法两次测定值之差的平均值、Y 方法两次测定值之差的平均值、X 方法两次测定值的标准化值、Y 方法两次测定值的标准化值。得到对照方法(X)两次测定值的标准化值的均值 $\overline{DX'} = \frac{\sum DX'}{N} = 0.310 \mu\text{mol/L}$;

检验方法(Y)两次测定值的标准化值的均值 $\overline{DY'} = \frac{\sum DY'}{N} =$

$0.413 \mu\text{mol/L}$ 。可以看出: $DX'_i = \frac{|X_{i1} - X_{i2}|}{\bar{X}_i} \leq 4 \overline{DX'}$;

$DY'_i = \frac{|Y_{i1} - Y_{i2}|}{\bar{Y}_i} \leq 4 \overline{DY'} (4 \overline{DX'} = 0.1312 \mu\text{mol/L}, 4 \overline{DY'} = 0.1623 \mu\text{mol/L})$ 说明两方法均重复性好,符合相关性实验要求。

2.3 离群点检查 进行了两种方法之间的绝对偏差、两种方法之间的相对偏差、两种方法之间绝对偏差的平均值、两种方法之间相对偏差的平均值计算。显示: $\bar{E} = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^2 E'_{ij} = 1.27, \bar{E'} = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^2 E'_{ij} = 0.0715. E_{ij} \leq 4\bar{E}; E'_{ij} \leq 4\bar{E'}, (4\bar{E} = 4.76, 4\bar{E'} = 0.312)$ 。说明无离群点存在。

2.4 进行线性回归及散点图、偏倚图分析 通过 Excel2003 软件上线性回归显示: r 为 0.999,满足 EP9-A 文件 $r \geq 0.975$ 或 $r^2 \geq 0.95$ 的要求。继而对数据进行分组分析和趋势线分析,得到散点图和偏倚图,结果见图 1~4。在 Excel2003 软件上分别用函数 LINEST 和 INTERCEPTA 计算斜率和截据,所得直线回归方程见图 1~2。图 1 显示北京九强生物科技公司平均值与 ROCHE 均值线性关系良好,图 2 显示北京九强生物科技公司单个观测值与 ROCHE 平均值线性关系良好,图 3 是两方法平均值相对偏差的偏置曲线图[相对偏差=(北京九强生物科技公司平均值-ROCHE 平均值)/ROCHE 平均值 $\times 100\%$],显示两种方法对同一份血清 Fe 的测定均值差值较小,分布较合理,图 4 是北京九强生物科技公司单个值与 ROCHE 均值相对偏差的偏置曲线图[相对偏差=(北京九强生物科技公司单个观测值-ROCHE 平均值)/ROCHE 平均值 $\times 100\%$],显示北京九强生物科技公司方法测定单个值与 ROCHE 均值相比偏差较小,分布较合理。

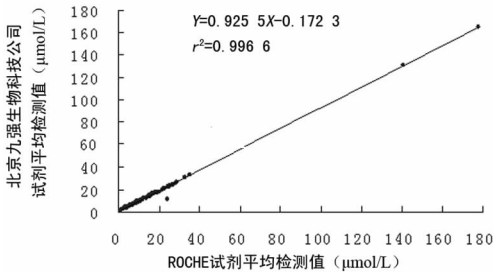


图 1 北京九强生物科技公司试剂平均检测值与 ROCHE 试剂平均检测值线性关系图

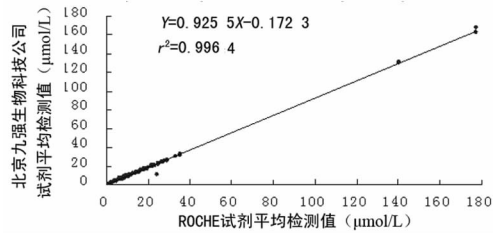


图 2 北京九强生物科技公司试剂单个观测值与 ROCHE 试剂平均检测值线性关系图

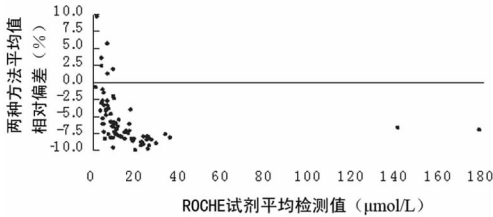


图 3 两方法均值相对偏差的偏置曲线图

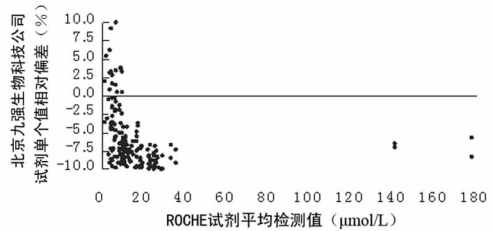


图 4 北京九强生物科技公司试剂单个值与 ROCHE 试剂平均检测值相对偏差的偏置曲线图

2.5 标准误差计算 根据直线回归方程、残差 $= y_{ij} - \hat{y}$ 、 $\sum \sum (y_{ij} - \hat{y})^2$, 计算出标准误: $S_{yx} = \sqrt{\frac{\sum \sum (y_{ij} - \hat{y}_{ij})^2}{2N - 2}}$

2.6 系统误差的估计值及其置信区间计算 根据美国 CALI'88 允许变异或本室允许偏差范围, 试验方法(Y)与对照方法(X)的偏倚要求应该小于 1/4CLIA'88 允许差, 因此将 Fe 的医学决定水平浓度定为 $X_c = 26.85 \mu\text{mol/L}$ 。将 X_c 代入回归方程, 计算两检测法之间的系统误差的估计值(B_c)和置信区间($|B_{\text{Low}}, B_{\text{High}}|$), 根据 $B_c = a + (b - 1)X_c$ 得到试验方法(Y)相对于对照方法(X)系统误差的估计值为 $2.2967 \mu\text{mol/L}$; X_c 水平下的系统误差的 95% 的可信区间 $|B_{\text{Low}}, B_{\text{High}}| = [1.03, 3.57] (\mu\text{mol/L})$, 根据允许误差 $= \pm \text{BIAS}(\%) \times X_c = \pm 20\% \times 21 = [-5.17, 5.31] (\mu\text{mol/L})$, 可见 $|B_{\text{Low}}, B_{\text{High}}|$ 小于允许误差, 因此系统误差符合临床要求。

3 讨 论

铁是人体极其重要的微量元素之一, 在体内的生理作用主要是合成血红素的原料, 用以合成血红蛋白, 其次用于合成肌红蛋白、细胞色素、过氧化物酶, 还有少量用于合成非血红素化合物铁硫蛋白等。血清铁是评价人体铁离子水平的重要指标之一, 目前市售的诊断试剂盒多为国外生产, 且试剂盒的稳定性和抗干扰性较差, 国内自主研发的产品通过干扰物实验、稳定性实验, 结果显示其化学性优良, 稳定性好, 并且抗干扰性

• 临床生物化学与检验论著(全军检验大会优秀论文) •

明显优于同类产品, 便于在临床上推广使用。本实验室根据 EP9-A 有关文件, 结合临床工作实际情况选择不同 Fe 浓度的患者新鲜血清标本 100 例, 用进口 ROCHE 生化诊断试剂和北京九强生物科技公司生化诊断试剂对 Fe 的检测结果进行比对及偏倚评估研究。在 OLYMPUS AU5421 生化分析仪上, 评价了国产与进口生化诊断试剂临床测定值的相符性, 以方法学比对评估的系统误差小于 1/2 CLIA'88 的允许误差范围属临床可接受水平, 结果显示国产与进口生化诊断试剂测定值相符, 说明国产生化试剂在临床应用方面具有相同的应用价值。

参考文献

[1] CLSI. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2002.

[2] 刘斌剑, 郑淑辉, 胡俊, 等. 不同检测系统生化指标测定结果的偏倚评估与可比性研究[J]. 华中华医学杂志, 2007, 31(1): 13-16.

[3] 殷昌斌, 刘巍, 李家伟, 等. 非配套检测系统的溯源性和可比性[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(4): 122-124.

[4] 刘月芳, 刘正洁. 国产与进口生化试剂的分析和比较[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(2): 286-287.

(收稿日期: 2012-08-09)

基于多个神经网络模型组合诊断乙型肝炎肝纤维化的研究*

李 波, 孙志强, 李筱涵, 李小溪, 毛远丽[△]

(中国人民解放军第三〇二医院临床检验中心, 北京 100039)

摘要:目的 为提高神经网络模型诊断肝纤维化的灵敏度和特异度, 联合多个网络模型进行诊断。方法 留取 84 例具有明确病理诊断的患者样本, 根据参考文献选择适合肝纤维化诊断的血清学及血液学指标, 建立 3 个不同的神经网络诊断模型, 通过分层随机方法分成训练组和验证组, 以病理诊断结果作为金标准, 计算模型判断的准确率、灵敏度、特异度等指标。结果 三个模型对乙型肝炎肝纤维化诊断的准确率为分别为 74%、76%、68%, 敏感度分别为 62%、84%、50%, 特异度为 79%、70.8%、87.5%。三个模型结果进行联合分析诊断的准确率、灵敏度与特异度分别为 82%、76.9%、87.5%, 结果优于单个模型诊断价值。结论 联合多个神经网络模型较单一模型对乙型肝炎导致的肝纤维化诊断具有较高的敏感度及特异度。

关键词: 人工神经网络; 肝纤维化; 活检

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.20.011 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2012)20-2457-03

Study on multiple neural network model for diagnosis of hepatitis B hepatic fibrosis*

Li Bo, Sun Zhiqiang, Li Xiaohan, Li Xiaoxi, Mao Yuanli[△]

(Center of Clinical Laboratory, the 302nd Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To improve the sensitivity and specificity of the neural network model in diagnosis of liver fibrosis, a combined model with multiple network models for liver fibrosis diagnosis was established. **Methods** A total of 84 patient samples with biopsy were collected. According to some references, we selected several serum or blood markers to established 3 different models. The 84 cases were divided into training subset and validation subset by stratified sampling. Using biopsy results as gold standard, accuracy, sensitivity and specificity of the model were assessed. **Results** 3 models' accuracy were 74%, 76% and 68%, Sensitivity were 62%, 84%, 50%, and specificity were 79%, 70.8%, 87.5% respectively. Accuracy, sensitivity and specificity of combined model were 82%, 76.9% and 87.5%, which was better than the any single model. **Conclusion** Combining more than one models had better sensitivity and specificity than any of individual model.

Key words: artificial neural network; liver fibrosis; biopsy

* 基金项目: 军队“十一五”科技攻关课题(06G143)。 △ 通讯作者, E-mail: maoyuanlee@yahoo.com。