

• 检验仪器与试剂评价 •

Sysmex XE-2100 血液分析仪 IG 报警信息的临床应用

严晓青¹, 陆亚君¹, 张 蕾²

(1. 上海市嘉定区中医医院检验科, 上海 201800; 2. 上海市第十人民医院检验科, 上海 200072)

摘 要:目的 探讨 Sysmex XE-2100 血液分析仪分析幼稚粒细胞(IG)异常报警的临床应用。方法 应用血液标本连续测定 11 次, 观察其批内精密密度; 用 2 个水平 e-CHECK 质控品连续测定 20 d, 观察其批间精密密度; 选取临床 300 份出现 IG 异常报警的标本, 同时采用涂片镜检分析, 评价仪器法与镜检法两者之间的相关性。结果 高、中、低值检测的批内精密密度 IG 绝对计数的 CV 值分别为 4.20%、4.95%、13.33%, IG 百分率的 CV 值分别为 5.10%、5.77%、14.16%; 批间精密密度 2 个水平的 IG 绝对计数的 CV 值分别为 5.24%、4.41%; IG 百分率的 CV 值分别为 5.17%、4.36%, 均小于 15%, 在允许范围内。对检测的 300 份 IG 异常提示的标本镜检显示, 随着仪器 Flag 警示图从 100~300, 镜检的阳性率逐渐增高; 随着 IG% 从 0.5~3.0 镜检阳性率逐渐增大, 当 IG% > 3.0 时, 镜检阳性率可达 93.0%。结论 实验室可以根据血液分析仪的 Flag 报警信息、散点图图像和 IG%, 缩小目标进行显微镜分析, 为临床疾病诊断和治疗监测提供实验室数据。

关键词:血液分析仪; 幼稚粒细胞; 实验室技术和方法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)06-0741-03

Clinical application of immature granulocytes warnings information of XE-2100 hematology analyzer

Yan Qiaoqing¹, Lu Yajun¹, Zhang Lei²

(1. Department of Clinical Laboratory, Jiading District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Municipal the Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical application of the immature granulocytes (IG) abnormalities warnings by the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. **Methods** The blood sample was successively determined for 11 times to observe its intra-batch precision; 2 levels of e-CHECK quality controls were successively determined for 20 d to observe its inter-batch precision; 300 clinical whole blood specimens with the IG abnormalities warnings were selected and simultaneously analyzed by the smear microscopic method. The correlation between the instrument method and the microscopic method was evaluated. **Results** The intra-batch coefficients of variation(CV) of absolute IG counts in high, medium and low precision values were 4.20%, 4.95% and 13.33% respectively. The intra-batch CVs of IG% were 5.10%, 5.77% and 14.16% respectively. The inter-batch CVs of absolute IG counts in high and low values were 5.24% and 4.41% respectively. The inter-batch CVs of IG% were 5.17% and 4.36% respectively and within the tolerance limit (<15%). The sample microscopic detection suggested by 300 detected samples with IG abnormality showed that with the analyzer Flag warning increasing from 100 to 300, the microscopic positive rate was gradually increased. With the IG% parameter increasing from 0.5-3.0, the microscopic positive rate was gradually increased, when IG% > 3.0, the microscopic positive rate could be up to 93.0%. **Conclusion** Laboratory can narrow the target and conduct the microscopic analysis according to the Flag-warning information, scatter diagram and IG%, so as to provide the laboratory data for the diagnosis of the clinical diseases and the treatment monitoring.

Key words: hematology analyzer; immature granulocytes; laboratory technique and procedures

外周血白细胞(WBC)分类计数是血液分析的基本内容, 通常健康人群的外周血粒细胞只有分叶核、杆状核粒细胞两个阶段, 在感染性疾病、炎症、败血症和血液病等疾病患者^[1-2]外周血可出现幼稚粒细胞(IG)。幼稚粒细胞包括早幼粒细胞、中幼粒细胞和晚幼粒细胞, 是临床诊断、治疗监测和提示预后的重要参数, 在外周血中查见幼稚粒细胞常提示髓血屏障的破坏、骨髓造血功能增强或出现髓外造血等信息。而传统的幼稚粒细胞实验室检测尚依靠手工推片染色镜检, 劳动强度大, 过程繁琐。Sysmex XE-2100 血液分析仪采用流式细胞术的原理, 应用核酸荧光染色技术联合直流电(DC)和射频技术(RF)检测血细胞, 通过 Flag 直方图、DIFF 散点图、IMI 散点图和 IG% 等参数为临床提供了大量有价值的信息。研究者对 300 例仪器法出现 IG 报警提示的标本进行显微镜复核, 以期了解该仪器在检测外周血幼稚粒细胞方面的可靠性。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本院门诊出现 IG 异常报警信息的 300 例血

常规标本, 静脉抽取 2 mL 标本置 EDTA-K₂ 真空抗凝管, 按全国临床检验操作规程(第 3 版)执行^[3]。标本在采集后 4 h 内进行仪器分析, 同时涂片 3 张(A、B、C), C 片备用, 瑞氏染色, 供显微镜检查。

1.2 仪器与试剂 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪(日本希森美康), 配套的 Sysmex 稀释液、溶血剂、鞘液及稳定剂。Olympus 双筒显微镜。EDTA-K₂ 真空抗凝采血管(上海科华公司)。

1.3 精密密度检测

1.3.1 批内精密密度 取 3 份 IG 计数高、中、低值不同的抗凝血在室温下连续测定 11 次, 计算出 s 与 CV% 值。

1.3.2 批间精密密度 每天同一时间检测水平 2 和水平 3 的 e-CHECK 质控品, 连续观察 20 d, 计算 IG 值的 s 与 CV% 值。

1.4 携带污染率检测 取 IG 高($1.96 \times 10^9/L$)值、低($0.03 \times 10^9/L$)值标本各 1 份, 每份标本混匀后重复检测 3 次, 检测的高值依次为 3 次 H1, H2, H3; 检测的低值依次为 L1, L2, L3, 计

算携带污染率。

1.5 标本检测 Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪可自动检测外周血中的 IG 值,并通过 Flag 所示的红色警示信号和白细胞分类 DIFF(细胞五分类)通道所示信息;DIFF 散点图上分布在中性粒细胞区域上方提示出现幼稚粒细胞见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”);未成熟细胞(IMI)通道所示信息散点图出现红点也提示出现幼稚粒细胞或原始细胞表示其异常,见图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。XE-2100 在白细胞分类 DIFF 通道用自动阈值鉴别线把 IG 从成熟粒细胞中自动区分出来。应用聚次甲基染料进入细胞使 RNA 和 DNA 着色。IG 中的 RNA 含量较成熟粒细胞多,所以具较强的荧光信号,可被 PMT(光电倍增管)所检测^[4],即导体激光流式细胞分析与核酸荧光染色法相结合从而达到对 IG 的定量检测。

1.6 相关性检测 由本科室两位经验丰富的主管技师,对血液分析仪熟练操作,并分别对 300 份 IG 报警阳性标本的 A、B 血片镜检分类。每张片子在体尾交界处用油镜分类 200 个细胞。镜检 IG%结果=早幼粒细胞百分比+中幼粒细胞百分比+晚幼粒细胞百分比。2 人的 IG%结果分别记录为 XA、XB。取 2 人的 IG%结果的均值(XA+XB)/2 与 Sysmex XE-2100 结果进行相关性分析。

1.7 统计学处理 XE-2100 结果与镜检结果是否具有相关性采用 Spearman 秩相关性分析。所有统计分析采用 SPSS13.0 统计软件处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 精密度 XE-2100 批内精密度和批间精密度检测均较好,变异系数 CV 均小于 15%,结果见表 1、2。

表 1 IG 检测的批内精密度结果

组别	IG 绝对数($\times 10^9/L$)			IG 百分率(%)		
	\bar{x}	<i>s</i>	CV(%)	\bar{x}	<i>s</i>	CV(%)
高值	1.62	0.068	4.20	8.43	0.43	5.10
中值	0.91	0.045	4.95	4.85	0.28	5.77
低值	0.03	0.004	13.33	1.13	0.16	14.16

表 2 IG 检测的批间精密度结果

组别	IG 绝对数($\times 10^9/L$)			IG 百分率(%)		
	\bar{x}	<i>s</i>	CV(%)	\bar{x}	<i>s</i>	CV(%)
水平 2	0.802	0.042	5.24	11.233	0.581	5.17
水平 3	2.311	0.102	4.41	12.212	0.532	4.36

2.2 携带污染率 取 IG 高值($1.96 \times 10^9/L$)、低值($0.03 \times 10^9/L$)标本各 1 份,依次检测高值 3 次(H1、H2、H3),再检测低值 3 次(L1、L2、L3),求得携带污染率为 1.4%,可见结果受携带污染影响较小。

表 3 Flag 警示与显微镜复检结果对比

Flag 警示 (IMI)	异常报警 份数(<i>n</i>)	镜检阳性 份数(<i>n</i>)	阳性率 (%)
≤ 100	86	13	15.1
$100 \sim \leq 150$	81	41	51.2
$150 \sim \leq 200$	51	38	74.5
$200 \sim \leq 250$	39	32	82.0
$250 \sim \leq 300$	43	36	83.7

2.3 临床相关性检测 300 例标本仪器在 Flag 直方图、DIFF 散射图、IMI 散射图、IG%方面给出了 Flag 警示,分布情况见表 3、4。从表 3 可以得出随着 Flag 警示值的增高,粒细胞系显微镜检查阳性率增高,两者呈明显的正相关($r=0.917, P<0.05$)。由表 4 可得出,IG%从 0.5 至大于 3.0,显微镜复检阳性率逐渐增大,两者呈明显的正相关($r=0.947, P<0.05$)。

表 4 IG%提示范围与显微镜复检结果对比

IG%参数 范围	IG%报警 份数(<i>n</i>)	镜检阳性 份数(<i>n</i>)	镜检阳性 百分率(%)
< 0.5	71	18	25.3
$0.5 \sim < 1.5$	113	73	64.6
$1.5 \sim < 3.0$	59	50	84.7
≥ 3.0	57	53	93.0

3 讨 论

血液分析仪的发展日新月异, Sysmex XE-2100 五分类血液分析仪,除采用传统的射频法和电阻抗法外,还利用了半导体激光流式细胞原理结合细胞化学荧光染色技术对血细胞进行检测,应用 WBC/BASO、WBC/DIFF、IMI 专用通道,保证了白细胞分类计数的质量并促进了异常细胞的检出^[5]。IG 的信息来自 IMI 通道,由于幼稚细胞膜上的脂质成份较成熟粒细胞少而蛋白质较后者多,检测时在通道中加入含聚乙二醇次乙基团和硫化氨基酸的表面活性剂后,成熟粒细胞膜破坏而幼稚粒细胞膜仅部分受损,聚乙二醇次乙基团和硫化氨基酸进入幼稚细胞与细胞内容物结合,不同的幼稚粒细胞对试剂的作用有所不同。再通过电阻抗/射频信号将幼稚细胞检测出来^[6]。

Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪综合应用了多种先进技术,保证了其在正常血液细胞检验及分类计数的质量。本次检测的批内精密度和批间精密度测试结果均小于仪器的指定指标,表明该仪器对于检测 IG 指数有良好的重复性。本研究选取 300 例 IG 异常报警信息血样本,采用 XE-2100 仪器法和显微镜方法计数幼稚粒细胞百分比,结果显示 Flag 报警水平、IG%提示范围与显微镜复检之间均具有较好的相关性($r=0.917$ 和 $0.947, P<0.05$),与 Ruzicka 等^[7]报道基本一致,Ansari-Lari 等^[8]与 Nigro 等^[9]应用 XE-2100 分析了幼稚粒细胞的功能筛选败血症和感染性疾病,发现由于病理(感染等)或药物等的作用,细胞的大小、形态及内容物发生改变,在实际工作中不能完全依赖仪器。研究发现,Flag 红色警示信号小于或等于 100,在散点图异常区不出现散点或极少数散点且 IG% $<0.5\%$ 的标本,显微镜复检偶见幼稚粒细胞,可见中性粒细胞轻度毒性变化,可以不进行显微镜复查;Flag 红色警示 100~150 时要考虑仪器在异型淋巴细胞、单核细胞增高时的识别局限性,须结合粒细胞散点图异常区散点的分布情况和 IG%来判定镜检复查的标本;Flag 红色警示 160~300,首先应高度警惕,及时涂片,以免将血液病的标本漏检。

研究者认为在保证仪器性能稳定的前提下,根据 Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪测定给出的 IG 报警信息、散点图,IG%和患者的既往史等数据情况进行综合分析,就可以做出镜检的判定,这样可在保证质量的前提下极大地提高检查效率^[10-12]。

参考文献

[1] Shiga S, Fujimoto H, Mori Y, et al. Immature (下转第 744 页)

最佳阈值和仪器原报警阈值(均为 100)的 ROC 曲线见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.2 本室白细胞分类报警信息各参数的最佳阈值验证结果见表 1。

表 1 修改后各项报警阈值验证结果					
报警信息	新阈值	假阳性率	真阴性率	真阳性率	假阴性率
		(%)	(%)	(%)	(%)
Blasts	130	18.7	81.3	96.9	3.1
Imm Gran	120	19.5	80.5	95.5	4.5
Atypical Ly	150	20.0	80.0	96.4	3.6
Left Shift	100	13.5	86.5	96.6	3.4
Abn Ly/L-Bl	130	20.9	79.1	95.8	4.2
NRBC	230	25.6	74.4	95.7	4.3

2.3 临床诊断评价 本室最佳报警阈值与仪器设置阈值对显微镜分类正常和异常标本的临床诊断评价见表 2,新阈值的设置使准确率有很大提高至 90%且假阴性率为 3.7%。

表 2 修改前后对镜检白细胞分类正常和异常标本的临床评价							
项目	正常标本(n)		异常标本(n)		敏感度	特异度	准确度
	阳性	阴性	阳性	阴性			
原阈值	51	78	105	3	0.97	0.61	0.77
新阈值	21	108	104	4	0.96	0.84	0.90

3 讨 论

Q-flags 为 XE-2100 报警系统(其阈值 0~300)是非常重要的分析信息,其信息来源于内在特定程序对仪器原始检测参数的解读和分析,对人工镜检提供了极其重要的参考。2009 年本科参照 ISLH 推荐的“41 条复检规则”,设计复查标准时对其中部分重要信息预予了选择,但在应用中发现假阳性率太高,极大地增加了工作量,严重影响工作质量和效率,同时还发现 Q-flags 报警值越高,镜检阳性率越高,而且同时出现多项报警信息的标本真阳性较高,为此采用 ROC 曲线确定最佳诊断界值,调整仪器初筛阈值,有选择、针对性地进行涂片镜检。

从镜检结果来看,假阳性主要出现在异型淋巴细胞和有核红细胞,其原因可能是仪器采用核酸荧光染色结合侧向散射光分析技术^[5],当外周血细胞形态发生变异或出现巨大血小板时,其 DNA/RNA 含量增高,仪器会将其定义为异型淋巴细胞或有核红细胞等,如若报警阈值设置太低无法甄别,会出现大

量的假阳性,本实验结果分别为 65.3%,79.6%,修改报警阈值后,假阳性率降至 25.6%和 20.9%且假阴性率均为 3.7%^[6]。在 IMI 通道内,该仪器采用聚乙二醇次乙基团和硫基酸进入幼稚粒细胞与细胞膜和细胞内容物结合,检测其核的大小和核与胞浆的密度,从而分出 Blasts、Imm Gran、Left Shift,镜检时发现核左移相当满意,但 Blasts、Imm Gran 假阳性高达 33.1%、40.5%,也说明报警阈值设置太低无法甄别,修改阈值后分别下降为 18.7%和 19.5%,假阴性率为 3.1%和 4.5%。

在验证实验中,对显微镜分类正常和异常标本的判别敏感度、特异度和准确度分别为 0.96、0.84、0.90,明显优于仪器原阈值,其中有 2 例治疗后的白血病不能判断,这可能由于残存的白血病细胞太少所致,但因其单核细胞大于 12%或淋巴细胞大于 60%,仍符合复检标准而镜检。

在上述评估过程中,统计了 XE-AlphaN 工作站前期推片率为 35.3%,调整后的复检率为 20.6%,略低于国际血液学复检专家组的 29.8%^[2],其中假阳性率为 16.3%,假阴性为 3.7%,达到预期指标^[7],合理的 Q-flags 设置可以在不降低准确性的情况下提高镜检协同工作的有效性。

参考文献

[1] 丛玉隆,乐家新.再论血细胞分析技术进展及临床应用[J].中华检验医学杂志,2007,30(4):365-370.

[2] Bames PW,MacFadden SL,Machin SJ,etal. The intenational consensus group for hematology review:suggested criteria for action following automation CBC and WBC differential analysis [J]. Lab Hematol,2005,11(2):83-90.

[3] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:126-137.

[4] 中华检验医学杂志编辑委员会.全国血液学复检专家小组工作会议纪要暨血细胞自动计数复检标准释义[J].中华检验医学杂志,2007,30(4):380-382.

[5] 范华杰,凌励,周道银.全自动血细胞分析仪 sysmex XE-2100 与 Abott CD-3700 的比较分析[J].检验医学,2006,21(2):164-166.

[6] 卢兴勇,丛玉隆.应重视和提升传统血液细胞学检验水平[J].中华检验医学杂志,2006,29(2):481-482.

[7] 丛玉隆,李顺义,卢兴国.中国血细胞诊断学[M].人民军医出版社,2010:442-445.

(收稿日期:2013-12-15)

(上接第 742 页)

granulocyte count after liver transplantation[J]. Clin Chem Lab Med,2002,40(8):775-780.

[2] 王建明,秦香玉.白细胞分类检测的探讨[J].医学信息,2011,24(2):515.

[3] 中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:137-143.

[4] Field D,Taube E,Heumann S.Performance evaluation of the immature granulocyte parameter on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer[J]. Lab Hematol,2006,12(1):11-4.

[5] 谭惠明,魏小平,张丽梅,等.Sysmex XE-2100 血液分析仪异常报警信息在门诊患者中的应用评价[J].检验医学与临床,2013,10(9):1086-1087.

[6] 崔海霞.XE-2100 全自动血液分析仪 Imm Gren 异常报警信息的临床价值探讨[J].现代预防医学,2009,36(4):741-741.

[7] Ruzicka K,Veitl M,Thalhammer-Scherrer R,et al. The new hematology analyzer Sysmex XE-2100:performance evaluation of a

novel white blood cell differential technology[J]. Arch Pathol Lab Med,2001,125(3):391-396.

[8] Ansari-Lari MA,Kickler TS,Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis[J]. Am J Clin Pathol. 2003,120(5):795-799.

[9] Nigro KG,O’Riordan M,Molloy EJ,et al. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis[J]. Am J Clin Pathol,2005,123(4):618-624.

[10] 吴军录,姜华,戴燕,等. Sysmex XE-2100 中 Q-flags 阳性报警临界值的调整与验证[J]. 检验医学,2013,28(7):585-589.

[11] 吴军录,戴燕,万海英. Sysmex XE-2100 对未成熟粒细胞临界值的确定[J]. 检验医学与临床,2011,8(23):2822-2823,2825.

[12] 王晓忠,曾学辉,莫莉,等. Sysmex XE-2100 血细胞分析仪定量分析外周血幼稚粒细胞性能评价[J]. 实验与检验医学,2009,27(3):214-216.

(收稿日期:2013-12-08)