

• 仪器与试剂评价 •

# 雌二醇试剂盒换代升级的偏倚评估和可比性分析

关小勇, 杨 婷, 李雪丽, 杨兴兴, 陈华干, 高 干, 于桥爱

(柳州市妇幼保健院检验科, 广西柳州 545001)

**摘要:**目的 评价西门子化学发光免疫分析仪 ADVIA Centaur 试剂盒由第三代雌二醇(E2-Ⅲ)换代升级为 Enhanced Estradiol(eE2)后,二者检测结果的一致性。方法 使用双份样本试验并去除离群值以检测 2 种试剂的稳定性;参照 EP9-A2 文件用患者样本对 2 种试剂进行方法学比对及偏倚评估。结果 此 2 种试剂的检测结果在不同的浓度组中具有良好的相关性,相关系数均大于 0.975;而二者在不同的浓度组中百分比偏倚有所不同。结论 通过比对试验对 2 种试剂预先进行偏倚评估,可有效地降低雌二醇试剂换代升级对助孕周期诊疗上的干扰。

**关键词:** 比对试验; 雌二醇试剂盒; 体外受精

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.046

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)17-2374-02

## The bias assessment and comparability analysis of upgraded estradiol kit

Guan Xiaoyong, Yang Ting, Li Xueli, Yang Xingxing, Chen Huagan, Gao Gan, Yu Qiaoi

(Department of Laboratory Medicine, Liuzhou Municipal Maternity and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi 545001, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the consistency of estradiol kits between E2-Ⅲ and the upgraded Enhanced Estradiol(eE2) kit with chemiluminescence immunoassay analyzer Siemens ADVIA Centaur. **Methods** Used duplicate samples and removed outliers to test the two reagents' stability; document EP9-A2 were used as reference to do the methodological comparison and bias estimation. **Results** There was good correlation between the two reagents with different concentrations, the correlation coefficients were greater than 0.975; the percentage of bias was varied among different groups. **Conclusion** It is effective to reduce the interference of updated estradiol kits on the assisted reproduction treatment cycles by assessing the bias through comparison tests of the two kits in advance.

**Key words:** comparison test; estradiol kit; in vitro fertilization

在生殖助孕中心的体外受精-胞浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)周期中,动态检测雌二醇是最重要的指标之一<sup>[1]</sup>,可通过监测雌二醇浓度及时调整促性腺激素(Gn)的用药量和治疗方案。本院生殖助孕中心对雌二醇水平的判断是建立在原西门子全自动化学发光第三代雌二醇(E2-Ⅲ)基础上,厂家出于提高线性和缩短检测时间的需要,把 E2-Ⅲ升级为 Enhanced Estradiol(eE2)。两种试剂盒使用时的偏倚会对 IVF/ICSI-ET 周期的排卵监测、调整用药量产生影响。本室在 E2-Ⅲ升级到 eE2 试剂前,参考 NCCLS 文件 EP9-A2《用患者样本进行方法学比对及偏倚评估》对二者检测结果进行了比对<sup>[2]</sup>,预先对二者的偏倚进行评估,并与生殖中心医生进行有效的沟通,从而降低了试剂盒换代升级的影响,现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 仪器与试剂** 西门子全自动化学发光免疫分析仪 ADVIA Centaur XP。使用的检测试剂包括:(1)换代升级前雌二醇试剂盒,E2-Ⅲ试剂盒及其配套辅助试剂和稀释液。反应时间 45 min,检测灵敏度 11.8 pg/mL,线性范围 2 000.0 pg/mL,检测范围为 11.8~10 000 pg/mL,变异系数(CV)<5.0%。(2)换代升级后雌二醇试剂盒:eE2 试剂盒及其配套辅助试剂和稀释液。反应时间 15 min,检测灵敏度 11.8 pg/mL,线性范围 3 000.0 pg/mL,检测范围为 11.8~15 000.0 pg/mL,CV<5.0%。

## 1.2 方法

**1.2.1 比对方案** 参照 EP9-A2 文件,以原来雌二醇试剂盒

E2-Ⅲ作为比较方法,使用 E2-Ⅲ试剂盒配套校准品及其对应辅助试剂和稀释液;升级后的雌二醇试剂盒 eE2 作为试验方法,使用 eE2 试剂盒配套校准品及其对应辅助试剂和稀释液。

**1.2.2 样本准备** 连续 4 d,每天收集 30 例患者新鲜血清标本,按不同浓度(单位为 pg/mL,以下同)分为 4 个浓度段:20~500,>500~1 000,>1 000~2 000,>2 000~10 000,每浓度段各收集 30 例标本。

**1.2.3 样本测定** 收集的 120 例临床标本按 4 个浓度段,在西门子全自动化学发光免疫分析仪 ADVIA Centaur XP 上分别用 E2-Ⅲ试剂盒和 eE2 试剂盒检测,每份样本均平行测定 2 次。

**1.3 统计学处理** (1)设比较方法 E2-Ⅲ试剂盒检测的结果为 X 值,试验方法 eE2 试剂盒检测的结果为 Y 值,数据以线性回归式  $Y=bX+a$  表示,b 和 a 分别表示两方法间的比例偏倚和系统偏倚。(2)计算每个样本双份测定差值绝对值  $DX_i$ 、 $DY_i$ (i 为测定样本序号),判断双份测定偏差大的离群值,如有离群值则删除该组数据,使用备用样本重新测定一组替代离群数据<sup>[3]</sup>。(3)每段浓度数据以 E2-Ⅲ试剂盒检测的平均值  $X_i$  对应 eE2 试剂盒检测的平均值  $Y_i$  得出四组数据作四组散点图,并以这四组数据合成一大组数据作一个总体数据散点图。5 个散点图显示回归方程( $Y=bX+a$ )及相关系数平方( $r^2$ )。如  $r^2>0.95$ ,则认为 X 取值范围合适,直线回归统计的斜率和截距可靠;如  $r^2<0.95$  则说明试验方法的精密较差或 X 取值范围不合适,数据未满足统计要求,需改善方法的精密度后

重新试验<sup>[4-5]</sup>。(4) 计算两种检测方法平均值的百分偏倚,  $(Y_i - X_i) \div X_i \times 100$  (Y 值) 对应比较方法测定的平均浓度值 (X 值) 作散点图, 得出百分比偏倚图。(5) 所得的 2 组数据先进行整体数据比对, 然后按不同浓度分为 4 个浓度段, 进行分段比对。所有数据均在 Excel 2007 和 SPSS17.0 软件包上进行分析并作图。

2 结 果

以总的检测数据绘制  $Y_i$  对  $X_i$  的散点图见附图 1 (见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”),  $(Y_i - X_i) \div X_i \times 100$  对 X 的百分比偏倚图分别见附图 2 (见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。从附图 1 可知整体数据的线性方程为  $Y = 1.163X - 42.08, r^2 = 0.9984 > 0.95$ 。线性良好, 认为 X 范围合适, 直线回归统计的斜率和截距可靠, 显示 eE2 试剂盒检测结果与 E2-Ⅲ试剂盒的检测结果有高度的一致性。从附图 2 (见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”) 的百分比偏倚图可知在不同的浓度段, eE2 对 E2-Ⅲ的相对偏倚各不相同, 在 300 pmol/L 以内, 偏倚基本呈正态分布, 多在  $\pm 15\%$  以内。大于 500 pmol/L 的数据则呈单侧偏倚, 虽然有一定的一致性, 偏倚多在  $4\% \sim 20\%$  的范围内, 但百分比偏倚随着浓度的增大有渐进性的改变关系, 因而数据应分割进行分段比对。

根据数据的分布特点结合临床的要求, 将 120 个数据分为 4 个浓度段进行比对, 分别作出 4 组数据的散点图及百分比偏倚图, 见附图 3~6 (见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。各数据段  $r^2$  均大于 0.95, 说明各数据段的取值范围是合适的, 直线回归统计的斜率和截距可靠, 精密度达到要求, 见表 1。当浓度在 400 pg/mL 以内时, 两种试剂检测的结果偏倚没有方向性, 接近正态分布, 偏倚在  $\pm 15\%$  之间; 而当浓度在 400~500 pg/mL 时, 两者的偏倚基本呈单侧性, 即 eE2 试剂盒检测结果总比 E2-Ⅲ试剂盒的检测结果高 5% 左右。在大于 500~1 000 pg/mL 浓度范围内, eE2 试剂盒检测结果普遍比 E2-Ⅲ试剂盒的检测结果高 5%~14% 左右, 平均高 9.1%。在大于 1 000~2 000 pg/mL 浓度范围内, eE2 试剂盒检测结果普遍比 E2-Ⅲ试剂盒的检测结果高 8%~16% 左右, 平均高 12.8%。在大于 2 000 的浓度范围, eE2 试剂盒检测结果普遍比 E2-Ⅲ试剂盒的检测结果高 10%~22% 左右, 平均高 16.2%。

表 1 5 组数据的回归方程和  $r^2$

浓度	回归方程	$r^2$
20~500 pg/mL	$Y = 1.0447X - 6.3313$	0.9923
>500~1 000 pg/mL	$Y = 1.0813X + 6.6774$	0.9812
>1 000~2 000 pg/mL	$Y = 1.0717X + 79.463$	0.9825
>2 000~10 000 pg/mL	$Y = 1.1763X - 36.331$	0.9971
总体浓度	$Y = 1.1683X - 42.206$	0.9984

3 讨 论

美国国家临床实验室标准化协会 2002 年颁布的 EP9-A2 文件《用患者样本进行方法学比对及偏倚评估》在临床实验室常用作检测系统及方法学的正确度的评价和偏倚评估, 这方面的文献已非常多, 而对于试剂盒换代升级的偏倚评估却很少, 特别是全自动化学发光检测激素类, 厂家为了提高特异性或敏感性以及线性范围甚至为了缩短反应时间, 经常会对试剂盒换

代升级。两者虽检测的是同一物质, 但由于试剂的配制工艺不同, 所用原料略有所不同, 反应步骤设置也有所改进, 两者检测的结果亦必然有偏差, 所以应参照 EP9-A2 文件事先做好两者的偏倚评估, 以减少雌二醇试剂盒换代升级对 IVF/ICSI-ET 周期诊疗的影响。

在 IVF/ICSI-ET 周期中, 雌二醇浓度呈有规律的递增性变化, 其变化值的多少与其性激素的基础水平 (月经周期第 2~3 天抽血检查的性激素) 及患者卵巢对 Gn 反应的敏感性有关<sup>[6]</sup>, 因而雌二醇检测的稳定性至关重要, 其波动范围应较小, 而试剂的换代升级一般会有较大的波动, 其值的偏倚可能超过  $\pm 10\%$ , 甚至多于  $\pm 30\%$ 。而雌二醇浓度在 IVF/ICSI-ET 周期中日增长根据个人情况不同, 多在  $20\% \sim 80\%$  不等。本研究根据 EP9-A2 文件对 E2-Ⅲ和 eE2 进行方法对比及偏倚评估, 实验数据显示不管是总体数据还是不同浓度段数据的比对试验  $r^2$  均大于 0.95, 说明各数据段的取值范围是合适的, 直线回归统计的斜率和截距可靠, 表明试验方法的精密度达到要求<sup>[7-8]</sup>。按 EP9-A2 文件要求, 应将各个给定的医学决定水平浓度代入回归方程, 以 CLIA'88 对室间评估的允许误差为判断依据, 由方法间比较评估的系统误差 (SE%) 不大于允许误差的 1/2 为临床可接受水平<sup>[9]</sup>。但本研究的目的在于为临床医生提供试剂升级后两者的偏倚, 以评估这种偏差对雌二醇浓度在 IVF/ICSI-ET 周期动态变化的影响, 达到降低此偏倚在 IVF/ICSI-ET 周期中对诊疗的影响。本研究发现, 在不同的浓度段两者的偏倚是不同的, 平均偏倚在 5%~16%。如事先没有做好偏倚评估, 会给临床医生的造成很大的困扰, 无法判断雌二醇的真实变化量是多少, 也就无法调整用药量用及决定采卵的最佳时机。先做好两者偏倚的评估工作, 预先与医生沟通, 可降低更换雌二醇对 IVF/ICSI-ET 周期中对诊疗的影响。

参考文献

[1] 何钻玉, 李琳, 陈晓莉, 等. 不同年龄段不孕患者控制性超排卵中卵巢低反应的预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(6): 410-413.

[2] 邱玲, 程歆琦, 刘荔, 等. 多台生化分析仪多项目同时进行比对的实验研究设计及应用[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(9): 1001-1004.

[3] 姚春玲, 韦继红. 短效 GnRH-a 长方案超促排卵周期卵巢反应性与 IVF-ET 临床结局的关系[J]. 当代医学, 2013, 19(24): 83-85.

[4] 黄山. 不同型号全自动生化分析仪检测结果的比对试验[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(10): 2607-2608.

[5] 张秀明, 庄俊华, 徐宁, 等. 不同检测系统血清酶测定结果的偏倚评估与可比性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(4): 346-349.

[6] 姚春玲, 韦继红. 辅助生殖技术超促排卵中卵巢低反应的预测[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(17): 111-112.

[7] 郑文婷, 隋洪, 张杰良. 两系统肝功能检测的可比性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2523-2526.

[8] 李爱丽, 黄丽芳, 曾健兵, 等. 不同检测系统间部分实验室检查项目测定结果的比对研究和偏倚评估[J]. 吉林医学, 2013, 34(14): 2634-2636.

[9] 张兴宗, 林云, 张红文. 不同检测系统血清钾钠氯结果比对与临床可接受性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 976-977.