

• 论 著 •

应用 2 种比对方案实现实验室间常规化学检验项目检测结果一致性^{*}欧宁江¹, 刘晓春^{2△}, 崔燕宁³, 王小芳⁴, 郭柳薇⁵, 何毅², 周向阳²

(1. 广西壮族自治区梧州市红十字会医院检验科, 广西梧州 543002; 2. 广西壮族自治区人民医院临床检验中心, 广西南宁 530021; 3. 广西壮族自治区梧州市第二人民医院检验科, 广西梧州 543002; 4. 广西壮族自治区梧州市人民医院检验科, 广西梧州 543002; 5. 广西壮族自治区梧州市工人医院检验科, 广西梧州 543002)

摘要:目的 运用 2 种比对方案对不同生化检测系统的常规检验项目进行方法比对、偏倚评估和校准, 探讨不同生化检测系统间项目测定结果的可比性及量值溯源, 为实现不同实验室间检验结果一致性提供实践经验。方法 参照 WS/T407-2012 文件, 通过对各检测系统参加该研究的 9 个项目室内质控数据进行初步性能评价, 以项目最大变异系数(CV)与最小 CV 间差异小于 2 倍者参照 WS/T407-2012 文件方案进行比对; 以项目最大 CV 与最小 CV 间差异大于 2 倍者参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI) EP9-A2 文件方案进行比对; 用目标检测系统赋值的新鲜血清对不具可比性的项目作校准, 再进行偏倚评估, 实现量值溯源。结果 初步性能评价显示除了丙氨酸氨基转移酶(ALT), 其余项目最大 CV 与最小 CV 间的差异小于 2 倍; 参照 WS/T407-2012 比对方案, 检测系统 1 的总胆固醇、总蛋白, 检测系统 2 的尿素氮, 检测系统 3 的总蛋白偏差(R 值)大于 $1/3$ 允许误差, 结果不具可比性; 用赋值的新鲜血清校准后再进行可比性验证, 各项目的偏差 R 值小于 $1/3$ 允许误差, 符合比对要求; 参照 EP9-A2 比对方案, 将各检测系统与目标系统的 ALT 进行相关分析, 检测系统 2 在医学决定水平(20 U/L)的相对偏差(SE%)大于 $1/2$ 美国临床实验室改进规范(CLIA'88), 结果不具可比性; 各试验系统经赋值的新鲜血清校准后再与目标系统进行相关分析和可比性验证, 检测系统 2 的 SE% 小于 $1/2$ CLIA'88, 符合比对要求; 检测系统 1 的 SE% 较赋值校准前有明显改善。结论 不同生化检测系统的检验项目通过方法比对和偏倚评估, 并应用新鲜血清赋值校准和校准后可比性验证的方式实现量值溯源, 是达成区域内各级医院检验结果互认的可行途径。

关键词:项目比对; 偏差; 量值溯源; 检验结果互认

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.012

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2015)11-1507-04

Application of using two comparison schemes to uniform routine biochemical items among different laboratories^{*}Ou Ningjiang¹, Liu Xiaochun^{2△}, Cui Yanning³, Wang Xiaofang⁴, Guo Liuwei⁵, He Yi², Zhou Xiangyang²

(1. Department of Clinical Laboratory, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou, Guangxi 543002, China; 2. Center of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guangxi, Nanning, Guangxi 530021, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Wuzhou Second People's Hospital, Wuzhou, Guangxi 543002, China; 4. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou, Guangxi 543002, China; 5. Department of Clinical Laboratory, Wuzhou Worker Hospital, Wuzhou, Guangxi 543002, China)

Abstract: Objective To investigate the comparability and metrological traceability of results from different laboratories and providing practical experience for results uniformity on routine biochemical items, to conduct two comparison schemes to perform contrast and bias estimation and calibration on the results of routine biochemical items among different biochemical measurement systems. **Methods** According to protocol WS/T407-2012, preliminary evaluation was achieved base on indoor quality control data of the 9 items among the measurement system. The comparison scheme of WS/T407-2012 was conducted for the results with difference between maximum coefficient of variation(CV, CVmax) and CVmin less than two times, and the scheme of Clinic and Laboratory Standards Institute(CLSI) EP9-A2 for the results with difference between CVmax and CVmin greater than two times. The fresh serum samples were used and assigned by the aim measurement system as the calibrator to calibrate the items that incomparable, evaluating the bias and achieving traceability. **Results** All the items except alanine aminotransferase(ALT) had differences between CVmax and CVmin less than two times. The bias(R value) of total cholesterol, total protein in measurement system 1, urea nitrogen in measurement system 2, and total protein in measurement system 3 had more than $1/3$ permissible error, which were incomparable according to WS/T407-2012 requirements. After calibrated by assigned flesh serum and redone the estimation, all the R value of these items achieved less than $1/3$ permissible error level and meet the requirements. The correlation analysis was conducted for ALT according to CLSI EP9-A2. The relative deviation (SE%) of ALT in measurement system 2 has more than the half of clinical laboratory improvement amendment 88 (CLIA'88) on medicine decide level(20 U/L), which is not comparable. Correlation analysis and comparable validation was rebuilt in aim measurement system and calibrated by flesh serum assigned. The SE% of measurement system 2 shows less than the half of CLIA'88, which could fit in the allowed total error requirements. The result measurement system 1 also showed improvement after calibrated. **Conclusion** After the items calibrated by assigned fresh serum samples, measurement comparison and bias estimation could be applied in routine biochemical tests among different laboratories for data traceability.

* 基金项目: 广西卫计委科研课题项目(桂卫科教 z2010247)。 作者简介: 欧宁江, 女, 副主任技师, 主要从事临床生化与检验研究。 △ 通讯作者, E-mail: tonyliu75@126.com。

ty and comparable. It could be a feasible approach to achieve laboratory result mutual accredit in different hospitals.

Key words: comparison; bias; traceability; result uniformity

医疗卫生工作需要准确可比的检验结果,实现临床标准化的有效途径是建立和保证检验结果的计量学溯源性^[1]。检测系统是指完成一个项目检测所涉及的仪器、试剂、校准品、操作程序等的组合,甚至包括真空标本采集管、配套离心机等^[2]。在实验室使用的经评估验证具有良好检测性能的检测系统,如果变更了其中的试剂或校准品等相关实验因素,则原先被认可的性能无效,需重新进行评估验证,否则就不可能实现样品检验结果的可溯源性。在国内,各实验室使用各种不同的自建检测系统进行日常检测的状况较为普遍,即实验室根据自己意愿选择仪器、校准品、试剂等建立的检测系统,部分结果存在不可比性和不可溯源^[3],如何实现区域检验结果的一致性是检验界关注和讨论的热点,也是卫生行政管理部门乃至政府管理部门希望解决的关于减轻患者负担问题的举措。依据《WS/T407-2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南》^[4]和美国临床和实验室标准化协会(CLSI) EP9-A2 文件^[5]进行不同生化检测系统的方法学比对,对不具可比性的项目和检测系统实施校准,并参考 CLSI EP15-A 文件^[6]进行校准后的可比性评价,为实现区域内不同医院间检验结果的一致性提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源 门诊及住院当日无黄疸、无溶血、无脂浊的新鲜血清,其浓度选择符合 EP9-A2 文件数据分布建议表的要求。每日收集新鲜血清至少 8 份,分装于带盖的清洁试管内,连续检测 5 d。

1.2 仪器与试剂 (1) 目标检测系统(X):罗氏 Cobas702 生化分析仪及试剂,包括总胆固醇(CHOL)、尿素氮(BUN)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)检测。罗氏校准品和质控品。(2)自建检测系统 1(Y₁):日立 7020 生化分析仪,北京九强试剂,Randomx 校准品和质控品。(3)自建检测系统 2(Y₂):东芝 TBA-120FR 生化分析仪,上海长征试剂,Randomx 校准品和质控品。(4)其他检测系统(Y₃):贝克曼 AU5800 生化分析仪,贝克曼原装试剂、校准品和质控品。

1.3 方法

1.3.1 初步评估 参照 WS/T407-2012 文件,以室内质控(精密度评价)和室间质评(偏倚评估)对各检测系统参加本研究的 9 个项目进行初步性能评价。以 6 个月质控数据累计得到的变异系数(CV)值(精密度评价)比较不同检测系统不精密度的大小,依据 WS/T407-2012 文件的建议,各检测系统间 ALT 最大 CV 与最小 CV 间的差异大于 2 倍,采用 EP9-A2 的比对方

案;其余项目最大 CV 与最小 CV 间的差异小于 2 倍,采用 WS/T407-2012 的比对方案;考察上一年度各检测系统常规化学室间质评成绩及累积性能解释。

1.3.2 WS/T407-2012 文件比对方案 (1)方法:选定比对标本浓度,确定重复测定次数,计算偏差 R 值($R = [(\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}) / \sqrt{X_{\text{总}}}] \times 100$)。(2)接受性能判断:比对偏差小于选定质量目标,即偏倚小于 1/3 允许误差为具有可比性,允许误差是指临床检测室间质量评价标准各项目可接受范围。

1.3.3 EP9-A2 比对方案 (1)以具有溯源性的配套检测系统作为目标检测系统(比较方法),自建/其他检测系统为试验方法进行方法学比对试验。试验前对仪器进行常规维护与保养,按常规方法进行校准和质控品检测,室内质控在控时进行标本测定。在同一工作日分别在目标和自建/其他检测系统对选定浓度的比对标本进行 ALT 的双份平行测定,测定顺序为 1→8,8→1,在 2 h 内完成测定。经过 5 个工作日得到 40 组数据。(2)方法比对和偏倚评估。① 离群测定点的判断与处理:以 4 倍各方法差值的均值为判断限,检查各项目配对测试结果有无离群点。剔除离群点或者补充测定相应的试验数据。② 目标检测系统测定范围的检验:用自建/其他检测系统(Y₁、Y₂、Y₃)与目标检测系统的相关系数(r)粗略估计 X 的分布范围是否合适,如 $r \geq 0.975$,则认为 X 的直线回归统计的斜率和截距可靠。③ 计算线性回归方程 $Y = bX + a$ 。④ 临床接受性能判断:根据临床要求将医学决定水平浓度(X_c)代入回归方程,计算各检测系统与目标检测系统测定结果之间的系统误差,将各个项目给定的医学决定水平浓度(X_c)代入回归方程,计算 Y 与 X 间的系统误差(SE)。 $SE = |Y - X|$;相对偏差($SE\%$) = $(SE/X_c) \times 100$ 。以 $SE\% \leq 1/2$ 美国临床实验室改进规范(CL-IA'88)可接受范围为临床接受标准,即表示不同检测系统间的测定结果具有可比性^[7-8]。

1.4 赋值方法及校准后的可比性评价 根据方法比对,临床可接受性能判断为不可接受时,以患者新鲜血清为临时校准品,经目标检测系统赋值后对自建/其他检测系统进行校准^[9],重新进行标本检测和可比性评估。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析。

2 结 果

2.1 初步性能评价 各检测系统试验前的精密度指标评价见表 1,所有参加试验的检测系统常规化上一年度室间质评成绩(准确度评价)合格,项目当前性能解释和累计性能解释均满意。

表 1 各检测系统的精密度评价

项目	目标系统 (CV_1/ CV_2)	自建系统 1 (CV_1/ CV_2)	自建系统 2 (CV_1/ CV_2)	其他系统 3 (CV_1/ CV_2)	CV 差值是否小于 2 倍	CV 合并值 [*] (%)
CHOL	2.55/2.30	3.85/4.58	2.82/2.75	2.03/2.41	是	2.89/3.15
BUN	3.60/3.54	4.03/5.43	5.12/3.24	2.31/2.56	是	3.90/3.84
TP	2.30/3.40	4.19/3.59	2.90/2.77	1.80/3.10	是	2.94/3.23
ALB	2.46/3.22	3.23/3.59	1.94/2.57	1.90/2.50	是	2.44/3.00
ALT	2.70/1.40	7.96/6.35	5.38/3.54	4.40/3.90	否	5.13/3.82
AST	4.00/4.30	7.50/6.58	6.09/3.24	3.78/3.30	是	5.56/4.56

续表 1 各检测系统的精密度评价

项目	目标系统 (CV_1/ CV_2)	自建系统 1 (CV_1/ CV_2)	自建系统 2 (CV_1/ CV_2)	其他系统 3 (CV_1/ CV_2)	CV 差值是否 小于 2 倍	CV 合并值 * (%)
ALP	3.30/3.50	5.41/6.58	5.50/4.10	2.88/3.40	是	4.44/4.58
CK	2.90/3.10	4.39/4.80	5.41/5.29	2.80/2.73	是	4.03/4.12
LDH	3.70/3.50	7.10/6.92	3.95/5.26	3.62/3.60	是	4.82/5.02

* : CV 合并值(检测系统 X, Y_1, Y_2, Y_3 的 CV 值) = $[(CV_1^2 + CV_2^2 + CV_3^2 + CV_4^2)/4]^{1/2}$

2.2 自建/其他检测系统与目标检测系统的可比性评价

2.2.1 各项目分析质量目标、CV 合并值、项目重复检测次数与标本浓度分布情况 参照 WS/T407-2012 文件, 基于 CV 合并值和选定的质量目标, 查 WS/T407-2012 文件中的临界值表确定各比对项目重复检测的次数及比对标本的浓度分布范围, 收集试验标本进行检测, 见表 2。

2.2.2 比对项目的可比性验证 收集试验数据, 各试验系统与目标检测系统行可比性验证, 计算偏差(R_1), R_1 小于 $1/3$ 允许误差为具可比性; 对不具可比性的检测系统项目, 校准后再次进行可比性验证, 计算偏差(R_2)。验证结果见表 3。

2.3 各试验检测系统 ALT 与目标系统的可比性评价 以目标检测系统作为 X , 自建/其他检测系统 Y_1, Y_2, Y_3 与其进行相关回归分析, $r > 0.975$, 说明检测标本符合研究要求, 可以进行 SE 评估, 以医学决定水平处浓度代入回归方程, 计算自建/其他检测系统与目标检测系统间测定结果的 SE%, 以 $SE\% \leq 1/2PT$ 为临床可接受性能的判断标准, 判断各检测系统测定结果的可比性, 检测系统 Y_2 的 ALT 在医学决定水平处(20 U/L)的 SE% 为 16.9%, 大于 10.0%, 提示结果不具可

比性, 校准后 SE% 符合要求, 临床可接受; 检测系统 Y_1 校准后 SE% 有明显改善, 见表 4。

表 2 各项目分析质量目标、CV 合并值、项目重复检测次数与标本浓度分布情况

项目	分析质量 目标(%)	CV 合并 值(%)	重复检 测次数(n)	比对标本浓度 分布范围
CHOL	3.33	2.89/3.15	5	2.39~6.84 mmol/L
BUN	3.30	3.90/3.84	5	4.54~40.00 mmol/L
TP	3.33	2.94/3.23	5	47.40~77.80 g/L
ALB	3.33	2.44/3.00	5	22.10~46.40 g/L
AST	6.67	5.56/4.56	5	17.00~273.00 U/L
ALP	10.0	4.44/4.58	4	44.00~495.00 U/L
LDH	6.67	4.03/4.12	5	114.00~627.00 U/L
CK	10.0	4.82/5.02	4	119.00~866.00 U/L

表 3 比对项目的可比性验证

项目	R_1 (浓度 ₁ /浓度 ₂)			1/3 允许 误差(%)	R_2 (浓度 ₁ /浓度 ₂)		
	自建系统 1	自建系统 2	其他系统 3		自建系统 1	自建系统 2	其他系统 3
TCH	3.57/4.16 [#]	1.64/3.10	2.76/2.44	3.33	0.61/1.89	—	—
BUN	2.21/2.40	1.39/3.37 [#]	0.93/2.64	3.00	—	0.60/1.89	—
TP	5.92/7.20 [#]	3.00/2.89	5.36/5.53 [#]	3.33	2.93/2.90	—	2.35/0.39
ALB	1.20/3.17	0.44/3.13	2.65/2.79	3.33	—	—	—
AST	1.35/2.23	6.17/3.44	5.10/3.90	6.67	—	—	—
ALP	6.50/6.13	2.75/2.13	1.20/6.53	10.00	—	—	—
LDH	0.73/1.16	2.78/4.47	2.45/4.79	6.67	—	—	—
CK	6.67/6.46	5.40/4.94	1.52/1.13	10.00	—	—	—

[#]: R 值大于 $1/3$ 允许误差, 不具可比性; —: 无数据。

表 4 各检测系统 ALT 与目标检测系统的可比性验证及校准后验证

检测系统	1/2CLIA'88(%)	偏差(%)	X_c	回归方程(r)	Y	SE	SE%
Y_1	10	12	20	$Y = 1.0914X - 3.3323(0.9998)$	18.50	1.50	7.50
			60		62.15	2.15	3.58
			300		324.09	24.09	8.03
Y_2	10	12	20	$Y = 1.0475X + 2.4730(0.9973)$	23.42	3.42	17.10 [#]
			60		65.32	5.32	8.87
			300		316.72	16.72	5.57
Y_3	10	12	20	$Y = 1.0328X - 0.7907(0.9994)$	19.86	0.14	0.70
			60		61.18	1.18	1.97
			300		309.05	9.05	3.02
校准后:							
Y_1	10	12	20	$Y = 1.0184X - 0.5101(0.9996)$	19.86	0.14	0.70

续表 4 各检测系统 ALT 与目标检测系统的可比性验证及校准后验证

检测系统	1/2CLIA(%)	偏差(%)	Xc	回归方程(r)	Y	SE	SE%
Y ₂	10	12	60		60.59	0.59	0.98
			300		305.01	5.01	1.67
			20	$Y=1.0244X+1.0164(0.9982)$	21.51	1.51	7.57
			60		62.51	2.51	4.18
			300		308.48	8.48	2.83

[#]: SE% > 1/2CLIA'88(10.0%), 不具可比性。

3 讨 论

区域检验结果互认是医疗卫生管理工作中的一项重要内容,当前各地区实现医疗机构间检验结果互认多是以其参加卫生部或各省级临床检验中心组织的室内质量评价成绩是否合格为依据。本试验参照 EP9-A2 文件和中国 2012 年 12 月 25 日发布的国家卫生行业标准 WS/T407-2012 文件,选择本省参加广西临床检验中心常规化学室间质评成绩合格的 3 所不同级别的医院,以具有溯源性的目标检测系统对其他 3 个检测系统的 CHOL、BUN、TP、ALB、ALT、AST、ALP、LDH、CK 等 9 个项目进行方法比对和偏倚评估,探讨实现实验室间检验结果一致性的技术路径。

依据 WS/T407-2012 文件建议,首先对各检测系统进行初步性能评价,确定检测系统测定结果的不精密度,以此选择比对方案。所有参试系统间 ALT 最大 CV 值与最小 CV 值间的差异大于 2 倍,采用 EP9-A2 的比对方案,其余项目采用 WS/T407-2012 文件的比对方案。CLSI 的 EP9-A2 文件(用患者标本进行方法学比对及偏差评估)是医学实验室检验结果可比性分析的一个很好的指导方案,国内学者的专著中也有简明易懂的介绍^[2],总的来说,要在良好的室内质控的基础上严格按照指导方案做试验,才可以完成方法学比对和偏差的评估及量值溯源。

国内学者沙瑤等^[10]采取先做初步性能评估再进行方法学比对和溯源性校准,校准后采用根据生物学变异确定的偏倚计算出各项目在 Xc 处的允许误差同预期偏差 95%CI 相比较的判断标准,并认为此方法能够用更加严密的统计作出结论,达到检测结果可比的效果。

在 EP9-A2 方案中,本文采用 CLIA'88 对室内评估的允许误差为判断依据,由方法学比较评估的 SE% 不大于允许误差的 1/2 为临床可接受水平,从试验数据来看,参与试验的 4 个检测系统中 Y₁ 的 ALT CV 值(7.96%)较大,但作偏倚评估时却是 Y₂ 的医学决定水平低值处 SE% 超出质量目标,这可能与生化仪的系统维护和检测项目的性能维护有关,也就是检测系统稳定性的问题。在实际的比对试验实施中,对各试验系统均进行了新鲜血清赋值校准及再次校准后验证,试验数据显示, Y₁ 的 SE% 有很大改善, Y₂ 的 SE% 满足可比性要求,提示适当的校准及使用适当的校准品对于保证生化检验结果可靠性非常重要。Y₃ 是配套系统,本研究显示其自身的精密度良好,与目标检测系统检测结果相关性良好。

除 ALT 外其余项目最大 CV 值与最小 CV 值间的差异小于 2 倍,采用 WS/T407-2012 的比对方案。3 个试验系统中共有 4 个项目不具可比性,其中 Y₁ 的 TP 和 CHOL, Y₂ 的 BUN, Y₃ 的 TP, 从方法学原理来看, Y₁ 的两个项目都是比色法,波长落在 550 nm 附近,可考虑仪器当前的系统性能状况改善以纠正偏差,比如滤光片定期更换和透光窗的清洁以及光路校准。Y₂ 的不可比项目是速率法,但由于其他应用速率法检测的项目如 CK、LDH、ALP、AST 都符合要求,因此可考虑为试

剂的检测性能的原因,尤其是开瓶后试剂稳定性的原因,日常质量控制可以加强校准作为纠正偏差的措施。Y₃ 的 TP 表现为与目标检测系统可比性差,可能与校准物的差异有关,经目标系统赋值的新鲜血清校准后,差异减小, R 值评价满足选定质量目标的要求。

综上所述,不同实验室间生化检验项目检测结果经可比性验证,具有溯源性的检测系统赋值的新鲜血清校准,再行可比性验证,检测系统可以在一定程度上达成检验结果一致性的目标,使常规检测与公认的国际参考系统相联系,实现量值溯源。WS/T407-2012 文件是较 EP9-A2 文件更简便实用的比对方案,但使用此方案的前提条件为按照 EP9-A2 或 EP15-A2 做性能验证,二者均要求实验室具备良好的室内质控基础。因此,实现检验结果一致性的基础仍然是项目检测系统精密度和准确度的维护,在满足实验室设定的质量目标前提下才有可能达成,检验科的工作重点仍然为室内质量控制,通过确立向高标准靠拢的质量目标,不断调整以提升检测性能,实验室间检测结果可比性自然水到渠成。本研究为不同检测系统间生化检验结果的可比性和量值溯源提供了一个试验标本,希望对提高实验室的检验质量和实现生化检测项目实验室互认工作有所促进。

参考文献

- [1] 陈文祥. 临床检验量值溯源与参考系统[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(1): 17-19.
- [2] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003: 37.
- [3] 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.
- [4] 中华人民共和国卫生部. WS/T407-2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples 2nd [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.
- [6] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP152A User demonstration of performance for precision and accuracy [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2001.
- [7] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 42-44.
- [8] 张秀明, 李炜煊, 郑松柏, 等. 不同检测系统 17 项常规生化结果的比对和偏倚评估[J]. 检验医学, 2007, 22(2): 166-170.
- [9] 张秀明, 李炜煊, 蓝锴, 等. 自建生化检测系统的量值溯源性和可比性研究[J]. 检验医学, 2007, 22(3): 299-303.
- [10] 沙瑤, 石凌波, 康红, 等. 自建和配套生化检测系统血清酶测定结果的偏差评估和可比性分析[J]. 检验医学, 2010, 25(9): 697-700.