

两种胃蛋白酶原检测方法比较及偏倚评估

李 萌¹, 吴诗琴²

(1. 阿克苏市人民医院检验科, 新疆阿克苏 843000; 2. 北京创研医学研究中心, 北京 100101)

摘要:目的 探讨在胃蛋白酶原(PG)定量检测方法中,化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)试剂和乳胶颗粒增强免疫比浊法(PETIA)试剂对标本检测结果的一致性,为证实采用 PETIA 试剂检测 PG 的可靠性提供实验依据。方法 参考美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)EP9-A2 文件的要求,以 PETIA 为待评方法,CMIA 为参比方法,挑选出已经通过胃镜确诊的不同胃萎缩状态下的患者标本 96 份,分别用 CMIA 和 PETIA 试剂盒双向检测,并记录胃蛋白酶原 I (PG I)、PG I 与胃蛋白酶原 II (PG II)比值(PG I / PG II)的检测结果,对两组结果进行方法比对和偏倚估计。结果 CMIA 和 PETIA 试剂检测 PG I 与 PG I / PG II 的预期相对偏倚在方法的线性范围内可以被接受。结论 应用 PETIA 试剂检测标本 PG I、PG II 的结果可以被接受。

关键词:胃蛋白酶原; 乳胶颗粒增强免疫比浊法; 化学发光微粒子免疫分析法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.037

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)18-2706-03

Comparison and bias evaluation of two methods for detection of pepsinogen

Li Meng¹, Wu Shiqin²

(1. Department of Clinical Laboratory, Aksu People's Hospital, Aksu, Xinjiang 843000, China;

2. Beijing Chuangyan Medicine Research Center, Beijing 100101, China)

Abstract: Objective To explore the consistency of chemiluminescence microparticle immunoassay(CMIA) reagent and particle-enhanced turbidimetric immunoassay(PETIA) reagent for detecting pepsinogen(PG), so as to provide laboratory references for ensuring the reliability of PETIA reagent in detecting PG. **Methods** According to the requirement of EP9-A2 file made by the National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS), taking PETIA as evaluating method and CMIA as reference method, a total of 92 specimens collected from patients with various degrees of gastric atrophy were selected, PETIA and CMIA reagents were utilized for bidirectional detection of PG. Then recorded test results of pepsinogen I (PG I), and PG I / pepsinogen II (PG II) ratio, and carried out method comparison and bias evaluation for the two kinds of reagents. **Results** The expected relative bias of detection results of PG I and PG I / PG II ratio by using PETIA and CMIA reagents were acceptable within linear range of methods. **Conclusion** The results of PG I and PG II detected by using PETIA reagent could be accepted.

Key words: pepsinogen; particle-enhanced turbidimetric immunoassay; chemiluminescence microparticle immunoassay

血清胃蛋白酶原(PG)水平反映了不同部位胃黏膜的形态和功能:PG I 是检测胃泌酸腺细胞功能的指标,胃酸分泌增多 PG I 升高,分泌减少或胃黏膜腺体萎缩 PG I 降低;相对于胃窦黏膜,PG II 与胃底黏膜病变的相关性较大,其升高与胃底腺管萎缩、胃上皮化生或假幽门腺化生、异型增值有关;PG I / PG II 比值进行性降低与胃黏膜萎缩进展相关。因此,联合测定 PG I 和 PG I / PG II 比值可起到胃底腺黏膜“血清学活检”的作用^[1-2]。目前 PG I 和 PG II 的检测一般在免疫发光分析仪上完成,检测速度慢,成本高^[3]。除了化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)之外,市场上逐渐推广的乳胶颗粒增强免疫比浊法(PETIA)也受到了推崇,该检测方法速度快,成本相对较低,检测更方便。为验证 PETIA 的可靠性,本实验按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)EP9A2 文件,收集患者标本进行方法比对及偏倚评估。由于两种分析方法均为定量检测,方法比对及偏倚评估有非常大的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月实验室接收的血清标本,根据病理和胃镜结果从中筛选出 96 份标本,根据标本来源受试者临床诊断结果分为胃癌大部或次全切除术组(6 例)、胃癌组

(12 例)、慢性浅表性胃炎组(26 例)、慢性萎缩性胃炎组(18 例)和健康对照组(34 例)。

1.2 仪器与试剂 待评试剂:PETIA 的 PG I、PG II 生化试剂盒购自宁波美康生物科技股份有限公司;参比试剂:CMIA 的 PG I、PG II 试剂盒购自雅培贸易(上海)有限公司。AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司),i2000SR 化学免疫发光全自动分析仪采用(美国雅培公司)。

1.3 方法 目前国内没有相关的指导性文件,因此选用 NCCLS 颁布的《用患者样本进行方法比对及偏倚估计》(EP9-A2)进行两种 PG 检测试剂盒的比对研究及偏倚评估。具体方法如下:(1)每日选择 8 例临床患者标本,用两种方法同时进行检测,按照序号 1~8、8~1 的标本顺序进行双份反向测定^[3]。实验重复 12 d,分析收集的 96 例不同临床患者的标本。每日进行校准和室内质控,在室内质控合格的情况下,当日实验室数据有效。(2)记录 CMIA 测定结果(X_{ij})和 PETIA 测定结果(Y_{ij}),计算每份标本测定结果的均值(X_i 和 Y_i)、标本重复测定值间差值的绝对值(D_{xi} 和 D_{yi})与相对值(\overline{Dx} 和 \overline{Dy})及两种方法测定结果均值间差值的绝对值(E_{i1} 和 E_{i2})与相对值(E_{i1}' 和 E_{i2}')。(3)以 Y_i 对 X_i 作散点图,以 $(Y_i - X_i)$ 对 $(Y_i + X_i) / 2$

作偏倚图。(4)离群点的判别:检查方法内的离群点,分别计算标本重复测定绝对差值(D_{xi} 和 D_{yi})与相对值(\overline{Dx} 和 \overline{Dy})的平均值,标本重复测定间差值超出该平均值 4 倍时,则判断为离群点。检查方法间离群点,分别计算两种方法测定结果均值间差值的绝对值(E_{i1} 和 E_{i2})与相对值(E'_{i1} 和 E'_{i2}),如两种方法测定结果间均值间差值超出该平均值 4 倍时,则判断该标本为离群点,(5)标本浓度应在方法的线性范围内,并覆盖医学决定水平。通常从线性范围的低限到线性范围的高限(应至少有 50%的标本在参考范围以外,但在线性范围内)。分析标本的浓度应尽可能在线性范围内均匀分布。根据医学决定水平计算其 95%置信区间相应的允许范围,以美国临床实验室改进修正案(CLIA'88)对于免疫项目的可接受偏倚作为参考^[4],设

定 PG I 与 PG I / PG II 比值对检验分析质量要求的可接受偏倚均为 $\pm 20\%$,取 PG I 的 3 个医学决定水平点为 12、30、70 ng/mL,取 PG I / PG II 比值的 3 个医学决定水平点为 2.0、3.0、4.8^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两种方法检测不同标本 PG I、PG II 及 PG I / PG II 比值比较 将两种方法学试剂检测病例标本的结果按照临床诊断结果统计列表,由不同临床诊断标本检测出的 PG I 水平及 PG I / PG II 比值差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两种方法检测不同标本各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PETIA			CMIA		
		PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PG I / PG II	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PG I / PG II
胃癌大部或次全切除术组	6	12.2 ± 5.9	4.7 ± 2.5	2.8 ± 1.2	13.8 ± 6.3	5.5 ± 2.6	2.6 ± 0.8
胃癌组	12	28.5 ± 17.7	20.6 ± 13.3	4.0 ± 2.1	30.3 ± 17.3	19.9 ± 13.6	3.7 ± 1.9
慢性浅表性胃炎组	26	56.8 ± 7.3	13.0 ± 1.4	4.4 ± 0.8	57.8 ± 6.5	13.3 ± 1.9	4.4 ± 0.7
慢性萎缩性胃炎组	18	43.4 ± 5.5	21.5 ± 5.4	2.1 ± 0.3	44.6 ± 5.5	20.8 ± 3.9	2.2 ± 0.2
健康对照组	34	68.0 ± 17.3	14.5 ± 4.1	4.7 ± 1.0	68.3 ± 17.2	14.4 ± 3.6	4.7 ± 1.0

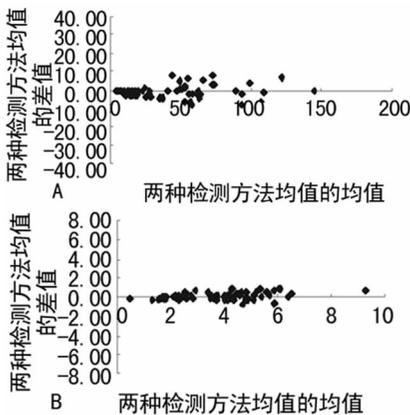
2.2 两种方法测定 PG I 与 PG I / PG II 比值的相关性 分别将 CMIA(X_i)和 PETIA(Y_i)两种试剂的临床标本 PG I 与 PG I / PG II 检测结果作散点图,PG I 的线性回归方程为 $Y = 1.010 1X - 1.402 3$,决定系数(R^2)=0.990 8,大于 0.95,相关性符合要求;PG I / PG II 的线性回归方程为 $Y = 1.065 7X - 0.141 9$, $R^2 = 0.959 0$,大于 0.95,相关性符合要求。

2.3 两种方法测定 PG I 与 PG I / PG II 比值的偏倚 将两种检测方法 PG I 与 PG I / PG II 的($Y_i - X_i$)对两种检测方法($Y_i + X_i$)/2 作偏倚图,见图 1。可以看出两种方法检测 PG I 与 PG I / PG II 不存在整体偏倚。

2.4 PG I 与 PG I / PG II 比值的可接受偏倚、预期偏倚及其 95%置信区间 见表 2、3。

表 3 PG I / PG II 3 个医疗决定水平点的预期偏倚及其 95%置信区间与可接受偏倚范围

医学决定水平	预期偏倚	预期偏倚 95% 置信区间	可接受偏倚
2.0	-0.004 10	-0.004 10 ± 0.086 24	± 0.40
3.0	0.056 60	-0.056 60 ± 0.063 93	± 0.60
4.8	0.165 86	-0.165 86 ± 0.071 43	± 0.96



A: PG I 偏倚图; B: PG I / PG II 偏倚图。
图 1 两种检测方法的偏倚图

表 2 PG I 3 个医疗决定水平点的预期偏倚及其 95%置信区间与可接受偏倚范围

医学决定水平 (ng/mL)	预期偏倚	预期偏倚 95% 置信区间	可接受偏倚 (ng/mL)
12	-1.279	-1.279 0 ± 0.717 9	± 2.40
30	-1.097	-1.097 0 ± 0.558 3	± 6.00
70	-0.693	-0.693 0 ± 0.698 0	± 14.00

3 讨 论

由于检验医学的创新发展,检验技术、检测项目的不断增多,同一检测项目可能存在多个不同的测定方法,实验室应重视不同方法学之间检测结果是否存在一致性的问题。因为不同的检测仪器即使工作性能稳定、室内质控正常,但相同项目之间的结果也可能存在系统误差^[6-7]。

本实验按照 EP9-A2 文件的要求,选用覆盖 PG I、PG II 两种检测方法线性范围的标本,按特定顺序测定,记录检测结果并进行方法比对与偏倚评估。结果表明:两种检测方法得到 PG I 与 PG I / PG II 比值的线性回归方程分别为 $Y = 1.010 1X - 1.402 3$ 与 $Y = 1.065 7X - 0.141 9$,其 R^2 分别为 0.990 8 与 0.959 0,说明两种方法检测 PG I 与 PG I / PG II 比值的相关性良好^[8],且没有整体性的正负偏差。相较(下转第 2710 页)

较高的敏感性,耐药率低于 21%,对美洛培南、亚胺培南和头孢他定的耐药率为 3.5%~7.0%,低于王兴海等^[10]的报道。因其具有多种耐药机制,特别是由于其膜孔蛋白的突变,可阻止抗菌药物由外膜进入胞质,在各种抗菌药物的长期治疗过程中铜绿假单胞菌极易诱导耐药,因此,初代敏感的菌株在治疗 3~4 d 后可能发生耐药。所以,在治疗过程中需反复测试其药物敏感性。

阴沟肠杆菌在临床检出率不是太高,对除氨基苄西林和头孢呋喃以外的抗菌药物耐药率均不高于 50.0%。由于阴沟肠杆菌是由染色体介导的 Bush I (AmpC) 型 β-内酰胺酶(又称诱导酶或 C 类头孢菌素酶),常在抗菌治疗过程中产生多种耐药性而导致耐药,对头孢类天然耐药,并对头霉素、氨基糖苷类、青霉素类耐药^[11],在治疗过程中应慎选。

近几年来本院按照原卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》及四川省《抗菌药物临床分级管理试行办法》要求,严格规范临床抗菌药物使用,研究表明临床分离常见病原菌对多数抗菌药物的耐药性不是很高,但由于临床医生用药单一,缺乏个性化用药,对使用频率高的药物细菌耐药率较高。因此,临床医生要高度重视临床微生物检查,及时进行病原菌的培养;临床微生物室检验人员及感控人员应加强对病原菌耐药性的检测工作,及时进行药敏试验。临床医生应根据药敏试验结果制订正确的用药方案,合理应用抗菌药物,以有效治疗感染性疾病,最大可能地减少耐药菌株的产生和在医院内的感染。

参考文献

[1] 王爱田,刘向欣,高景利,等. 多药耐药菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(24):6012-6014.
 [2] 韩利蓉,吴穷. 8961 例临床标本常见病原菌及耐药性分析[J]. 检

验医学与临床,2010,7(5):442-443.

[3] 赵联营,高玉芳,穆丽萍,等. 临床分离革兰氏阴性致病细菌菌群分布及耐药分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(3):311-312.
 [4] 张肖,顾兵,俞刚,等. 2010~2012 年革兰阳性球菌的分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(17):4168-4170.
 [5] 张霞,张国龙,张歌,等. 肺炎克雷伯菌耐药基因的检测及流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(24):6001-6003.
 [6] 赵霞,王力红,张京利,等. 多药耐药鲍氏不动杆菌的同源性鉴定与控制[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(12):2492-2494.
 [7] 陈川,范红,罗岚,等. 2006~2010 年华西医院鲍氏不动杆菌的耐药趋势分析[J]. 中国抗生素杂志,2012,37(5):352-356.
 [8] 朱荔清,邱广斌,翟如波. 呼吸道感染黏液型铜绿假单胞菌耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(20):2771-2772.
 [9] Nielsen HL, Engberg J, Ejlersen T, et al. Clinical manifestations of *Campylobacter concisus* infection in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(11):1194-1198.
 [10] 王兴海,李建国,项辉,等. 2092 株铜绿假单胞菌医院感染的临床分布及耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(1):184-186.
 [11] 李晓哲,郭焕,刘利华,等. 112 株阴沟肠杆菌产碳青霉烯酶、AmpC 酶及产 ESBLs 的检测与耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(4):820-822.

(收稿日期:2015-07-08)



(上接第 2707 页)

于 CMIA, PETIA 的 PG I 试剂在医学决定水平点 12、30、70 ng/mL 时, PETIA 的预期偏倚置信区间上限均小于可接受偏倚范围;同样相较于 CMIA, PETIA 试剂检测得到的 PG I / PG II 在医学决定水平点 2.0、3.0、4.8 时, PETIA 的预期偏倚置信区间上限均小于可接受偏倚范围,说明两种检测方法具有高度的一致性。目前 PG I、PG II 仍然没有参考方法,但雅培 CMIA 是业内比较主流的 PG 检测方法,其检测结果被检验科高度认可。

血清 PG 的检测可作为胃萎缩或胃癌患者的筛查方法^[9],结合内窥镜等检查^[10],有利于胃癌的预防干预、早期诊断及术后复发预测^[11]。作为胃萎缩或胃癌患者的筛选和术后监测方法,必须要有一种简捷、灵敏、经济且上机即可大批量检测的方法^[12],除此之外,该方法应该与现行的检测方法具有高度的一致性。试验证明 PETIA 检测 PG 的性能与 CMIA 相当,而且相对后者, PETIA 还有上述的其他优势,更适合检验科选择使用。

参考文献

[1] Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice[J]. *J Dig Dis*, 2007, 8(1):8-14.
 [2] Karita M, Noriyasu A, Kosako E, et al. Relationship between pepsinogen I&II and *H. pylori* infection considered with grade of atrophy and gastroduodenal diseases[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(9):1839-1845.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.
 [4] 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,2006:60.
 [5] 高玲,颜绵生,冯品宁,等. 胃蛋白酶原 I 乳胶增强免疫比浊分析方法学评价[J]. 实用医学杂志,2011,27(12):2249-2251.
 [6] Chen Y, Wu W, Li LJ, et al. Comparison of the results for three automated immunoassay systems in determining serum HBV markers[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1/2):129-133.
 [7] 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.
 [8] 杨永强,麦力. 应用 NCCLSEP9-A2 对两种仪器的血糖测定结果进行比较及偏倚评估[J]. 中国医药指南,2011,9(30):284-286.
 [9] 马颖杰,王惠吉,鲍晓厉. 血清胃蛋白酶原与胃溃疡及胃癌[J]. 中国医刊,2008,43(12):46-48.
 [10] 孙明忠,季禹乔,陈思聪,等. 血清胃蛋白酶原及其比值在胃癌早期诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2013,17(10):1876-1877.
 [11] 赵洪林,刘彤. 胃蛋白酶原检测在胃癌诊治中的应用进展[J]. 山东医药,2008,48(3):112-113.
 [12] 朱国民,邱峰. 三种血清胃蛋白酶原检测方法在胃癌筛查中的比较分析[J]. 检验医学,2012,27(11):961-962.

(收稿日期:2015-05-11)