

• 论 著 •

不同线性评价方法在临床化学测量中的应用

金宁娟¹, 王惠民^{2△}

(1. 响水县人民医院检验科, 江苏盐城 224600; 2. 南通大学附属医院医学检验中心, 江苏南通 226001)

摘要:目的 探讨不同的线性评价方法在临床化学测量中的应用。方法 运用目测法、改良 Dumas 法、《临床化学设备线性评价指南》(以下简称卫生行业标准法)及美国临床实验室标准化协会(CLSI)EP6-A 文件(以下简称 EP6-A 法)对丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、葡萄糖(Glu)、尿素(Urea)、尿酸(UA)等测定项目进行分析测量范围的建立。结果 目测法显示各项的预期值和测量均值基本在一条直线上。改良 Dumas 法评价 CK 为非线性,舍弃最后两点评价为线性;其余项目评价为线性。卫生行业标准法评价 CK、Urea 为非线性,但不能判断其非线性是否为临床可接受;其余项目评价为线性。EP6-A 法直接判断 ALT、Glu、UA 为线性;CK、Urea 评价为临床可接受线性,舍弃最高值后评价为线性。结论 EP6-A 文件标准将线性评价与临床目标相结合,通过设定方法学偏移,在临床可接受范围内扩大对分析方法呈线性的认可范围,更具临床实用性。

关键词:线性; 评价方法; 临床化学测量; 应用研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3423-03

The application of different linear evaluation method for clinical chemistry measurement

Jin Ningjuan¹, Wang Huimin^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Xiangshui County, Yancheng, Jiangsu 224600, China;

2. Laboratory Medicine Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: **Objective** To explore the application of different linear evaluation methods for clinical chemistry measurement. **Methods** The analytical measurement ranges of clinical common items, including alanine aminotransferase (ALT), creatine kinase (CK), glucose (Glu), urea (Urea) and uric acid (UA) were established by using visual method, modified Dumas method, and according to 'Guide to linearity evaluation of clinical chemistry analyzers' (health profession standard method) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP6-A document (EP6-A method). **Results** The visual method shown that the expected values and the measured values of these inspection items were probably in a straight line. The modified Dumas method shown that nonlinearity between expected values and measured values of CK was found, but linearity was evaluated when discarding the last two points; and the rest of inspection items all had linearity. The health profession standard method indicated that nonlinearities between expected values and measured values of CK and Urea were found, but could not determine whether the nonlinearities of the two items were clinically acceptable; and the rest of inspection items all had linearity. The EP6-A method shown that linearities were directly found between expected values and measured values of ALT, Glu and UA, while CK and Urea had clinical acceptable linearities and linearities were evaluated when discarding the maximum values. **Conclusion** The linearity evaluation is integrated with clinical objectives through EP6-A document. Through setting methodology allowable deviation, the EP6-A method could expand the scope of accreditation of linearity within the clinical acceptable range, which has higher clinical practicability.

Key words: linearity; evaluation methodology; clinical chemistry measurement; application study

线性是在给定的测量范围内,使测定结果与样品中分析物的量直接成比例的能力^[1]。在检验医学领域,从简单的目测线性到复杂的多项式回归分析,判断线性的方法得到了不断发展。在临床化学测量中,如果方法呈线性,则可在整个线性分析范围内得到连续可靠的结果。因此,在进行线性评价时选择合适的评价方法,显得尤为重要。

1 材料与方法

1.1 标本来源 从 2013 年 10 月开始收集响水县人民医院检验科丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、葡萄糖(Glu)、尿素(Urea)、尿酸(UA)等检验项目测定结果覆盖试剂说明书标示线性范围的高浓度和低浓度血清样品^[2-4],剔除溶血、黄疸和脂血标本。置于-70℃超低温冰箱保存。

1.2 仪器与试剂 美国 Beckman Coulter UniCel DxC 800 全

自动生化分析仪;德国 Eppendorf reference 移液器。美国 Beckman 公司配套试剂、多项复合校准品及液体质控血清。

1.3 方法 根据目测法^[5]、改良 Dumas 法^[6]、中华人民共和国卫生行业标准(WS/T208-2012)《临床化学设备线性评价指南》^[7-8](以下简称卫生行业标准法)及美国临床实验室标准化协会(CLSI)EP6-A 文件^[9]的要求(以下简称 EP6-A 法)进行样品制备及测定、数据分析和线性判断。

1.4 统计学处理 采用 Excel2007 作直线回归和线性偏离分析,采用 SPSS19.0 统计软件作多项式回归分析^[10-11]。

2 结果

2.1 目测法 5 个检测项目的预测值和测量均值基本在一条直线上。

2.2 改良 Dumas 法 ALT、Glu、Urea 和 UA 评价为线性;

CK 评价为非线性,舍弃最后两点后评价为线性。见表 1、2。

2.3 卫生行业标准法 ALT、Glu、UA 的最适多项式为一次多项式,评价为线性;CK、Urea 的最适多项式为三次多项式,评价为非线性。见表 3。

表 1 5 个检测项目的线性评价结果

测量项目	回归方程	r^2	t	线性评价
ALT	$Y=0.996\ 8X+0.372\ 1$	0.999\ 8	0.700	线性
CK	$Y=0.989\ 8X+4.979\ 4$	0.999\ 8	3.234	非线性
Glu	$Y=0.998\ 5X+0.018\ 6$	0.999\ 9	0.904	线性
Urea	$Y=1.001\ 7X-0.001\ 4$	0.999\ 9	0.059	线性
UA	$Y=0.997\ 5X+0.477\ 7$	0.999\ 9	0.840	线性

2.4 EP6-A 法 EP6-A 法的多项式回归分析结果同卫生行业标准法,见表 3。作 CK 和 Urea 的线性偏离(DL)分析,见表 4。绘制差值图,见图 1。CK 第 1 点的 DL 超过设定目标

表 3 5 个检测项目的多项式回归分析结果

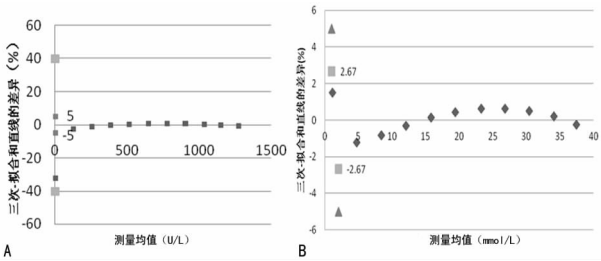
项目	二次多项式			三次多项式				最适多项式
	b_2	t	SE	b_2	b_3	$t(b_2/b_3)$	SE	
ALT	0.124	1.441	2.511	0.001	0.007	0.002/0.200	2.677	一次多项式
CK	-0.390	2.103	5.430	1.728	-0.118	1.610/-1.995	4.635	三次多项式
Glu	-0.001	-0.297	0.091	-0.015	0.001	0.684/0.649	0.094	一次多项式
Urea	-0.006	-1.766	0.104	0.049	-0.003	3.317/-3.784	0.063	三次多项式
UA	0.094	1.263	2.173	-0.257	0.019	-0.493/0.681	2.250	一次多项式

表 4 CK、Urea 的三次多项式和一次多项式的 DL(%)

项目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CK	-32.24	-2.051	-1.061	-0.240	0.2892	0.5973	0.6895	0.5973	0.3127	-0.160	-0.827
Urea	1.5044	-1.205	-0.821	-0.307	0.1331	0.4485	0.6151	0.6381	0.5025	0.208	-0.248

表 5 Urea 舍弃极点的多项式回归分析结果

项目	样本号	二次多项式			三次多项式				线性评价
		b_2	t	SE	b_2	b_3	$t(b_2/b_3)$	SE	
Urea	1~10	0.000	0.144	0.060	0.028	-0.002	1.787/-1.782	0.053	线性
	2~11	-0.10	-2.455	0.096	0.047	-0.003	2.318/-2.854	0.067	非线性



A:CK 的 DL 程度;B:Urea 的 DL 程度。

图 1 CK、Urea 的差值图

3 讨 论

目测法是评估几个不同浓度样品的多次测量均值与实际

5.00%,舍弃第 11 点后做多项式回归分析,二次多项式中截距 b_2 的 t 检验结果示: t 值为-1.063,小于 $t_{(0.05,37)}$;三次多项式中截距 b_2 与 b_3 的 t 检验结果示: t 值分别为 1.441、-1.630,均小于 $t_{(0.05,36)}$,表明 CK 在 1~10 号样品的浓度范围内为线性。Urea 不同浓度水平的 DL 值均小于设定的非线性误差范围 2.67%,则在测定范围内为临床可接受线性(线性 2);对 Urea 尝试逐步舍弃极值后再进行多项式回归分析,Urea 舍弃最低值(即第 1 号)后仍然判断为非线性,而舍去最高值(即第 11 号)后判断为线性,因此运用多项式回归分析 Urea 的非线性(该非线性为临床可接受)是由最高值(第 11 点)引起的。见表 5。

表 2 CK 舍弃第 11 点和 10 点后线性评价结果

样品号	回归方程	r^2	t	线性评价
1~10	$Y=0.994\ 9X+3.011\ 1$	0.999\ 8	2.149	非线性
1~9	$Y=1.001\ 7X+0.660\ 8$	0.999\ 9	0.476	线性

值之间是否具有肉眼上的直线关系,无需运用统计学方法证实线性。因此,一般只作为初步评价线性的一个工具。

改良 Doumas 法是先目测测定项目的散点图,当测量均值与预期值呈一条直线时,即可进行直线回归分析,拟合得到直线方程 $Y=b_0+b_1X$ 。当 b_1 很接近 1(一般以 b_1 在 1.00 ± 0.03 范围内), b_0 接近 0 时,则直接判断该测量方法的线性范围;当 b_0 较大时,则需进行检验以判断截距是否为统计引起。通过本次试验结果可见,5 个检测项目的 b_1 均在 1.00 ± 0.03 范围内,进行截距 t 的检验显示:CK 的检验结果大于 $t_{(0.05,42)}$,因而判断其为非线性。改良 Doumas 法认为:如果 b_1 小于 0.97 或 b_1 大于 1.03,已有可能 b_1 和 1、 b_0 和 0 之间有统计上

的差异,此时,为作出正确判断,可对试验结果进行分析,试着舍弃某组数据后重新进行统计分析;如果缩小分析范围后回归式有明显改善,即 b_1 近于 1、 b_0 近于 0,则认为缩小的分析范围即为真实的线性范围。本次试验 CK 的分析即出现了上述现象,当舍弃了最后两点,截距由 4.979 4 降低到 0.660 8,评价为线性,则 CK 的线性范围为 1~9 号样品的测定浓度。

卫生行业标准法和 EP6-A 法都是采用多项式回归分析。前者提供了离群值的剔除方法,而且数据的不精密度计算比较简单,具有可操作性;但当数据组为非线性,进行临床标准的线性与非线性检验时,未提供样品数与重复测定次数的积($L \times R$)大于 20 时的不精密度及最优拟合曲线与直线的平均差异值(ADL)的临界值,因此就不能判断该非线性是否为临床可接受,则在以建立某测定项目线性范围为目的、样品浓度水平较多的试验中运用受限。运用 EP6-A 法进行线性评价时,如果最适模型为一次多项式时,直接判断为线性(线性 1),当呈现非线性关系时,则通过计算每个样品浓度水平处的 DL,运用“差值图”直观地显示非线性大小,且能明确显示线性程度及非线性的位置。EP6-A 认为如果二次多项式模型的非线性系数 b_2 或三次多项式模型的 b_2 和 b_3 中任一个与 0 比较差异有统计学意义时,则该组数据存在非线性;此时,只是非线性被检测到,仅仅是统计学上的显著性,但不代表对患者测量结果的影响程度。因此,当非线性是统计学上的非线性,且引入的误差不得超过临床允许误差时,称为临床可接受线性(线性 2)。

观察 CK、Urea 的线性分析结果可见:改良 Dumas 法评价 Urea 为线性、CK 在缩小分析范围(舍弃第 10、11 号)后为线性;而卫生行业标准法和 EP6-A 法评价为非线性,卫生行业标准法因本身的缺陷为不能判断非线性是否为临床可接受,EP6-A 法的 CK 在舍弃最高值后评价为线性(线性 1),Urea 评价为临床可接受线性(线性 2)。在进行临床生物化学测量项目的线性范围评价时,极值(即最高值和最低值)的测量值易超出线性范围,因此对 Urea 尝试逐步舍弃极值后再进行多项式回归分析,舍弃最低值仍然判断为非线性;舍去最高值后判断

为线性。

综上所述,改良 Dumas 法不能准确地判断临界点是否真的在线性范围内,且所得线性范围较 EP6-A 法窄,因此,运用 EP6-A 法进行线性范围的评价更具有临床实用性。

参考文献

- [1] 于泳,薛玲.定量测定体外诊断试剂的线性评估方案及数学操作程序的研究—体外诊断试剂产品的系列研究(五)[J].首都医药,2011,18(8):11-12.
- [2] 潘锡龙.肌酸激酶活性检测的分析测量范围建立与评价[J].检验医学与临床,2013,10(2):167-168.
- [3] 吕赛平,刘琴,邹学森.应用 EP6-A2 方法验证血糖试剂盒的线性范围[J].实验与检验医学,2011,29(1):45-46.
- [4] 陈斌鸿,罗恒,李炜焯,等.奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪检测尿素氮临床可报告范围的建立与评价[J].实验与检验医学,2011,29(2):117-120.
- [5] Jhang JS,Chang CC,Fink DJ. Evaluation of linearity in the clinical laboratory[J]. Arch Pathol Lab Med,2004,128(10):44-48.
- [6] 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,2007:138-177.
- [7] 中华人民共和国卫生部. WS/T408-2012 临床化学设备线性评价指南[S].北京:中国标准出版社,2012.
- [8] 汪静.对检测系统分析性能的评估—《临床化学设备线性评价指南》标准解读[J].中国卫生标准管理,2013,4(1):14-16.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP6-A Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures;a statistical approach[S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2003:1-60.
- [10] 王淑媛,柯培峰,司徒瑞儒,等.生化检验线性评价与应用[J].中国医疗设备,2011,26(2):96-104.
- [11] 黄志宏,付文金,汤慧华,等.多项式线性评价在自建生化检测系统中的初步应用[J].检验医学与临床,2012,9(1):93-96.

(收稿日期:2015-06-28)

(上接第 3422 页)

参考文献

- [1] 梁银志.肺结核初治患者心理状况分析与心理护理干预[J].内科,2013,8(5):563-564.
- [2] 邵燕,宋红焕,李国莉,等.江苏省 2010 年结核病耐药流行病学调查[J].南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(2):282-285.
- [3] 康丽菲,朱桂云,李秀武,等.基因芯片技术检测结核分枝杆菌对利福平和异烟肼耐药性的研究[J].河北医药,2012,34(16):2412-2414.
- [4] Mani C,Selvakumar N,Kumar V,等. DNA 测序、PCR-SSCP 和 phaB 间接药敏实验检测结核分枝杆菌利福平耐药性的比较[J].国际结核病与肺部疾病杂志:中文版,2003,9(4):125-132.
- [5] 戎奇吉,吕火祥,孙爱华.基因芯片快速检测结核分枝杆菌 katG 基因突变及其与异烟肼耐药相关性[J].中国人兽共患病学报,2011,27(3):233-237.

- [6] 李卫彬,李新旭,张彤群,等.基因芯片检测技术检测结核分枝杆菌异烟肼和利福平耐药的实际应用效果评价[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(16):4666-4670.
- [7] 张俊仙,吴雪琼,阳幼荣,等.应用基因芯片方法检测结核分枝杆菌利福平和异烟肼的耐药性[J].中国防痨杂志,2011,33(10):680-685.
- [8] 陈兆云,蒋静,王家路,等.基因芯片技术在结核耐药基因检测中的应用[J].新疆医学,2012,42(11):55-59.
- [9] 罗一钧.基因芯片技术检测结核分枝杆菌耐药性的临床价值[J].中国当代医药,2014,21(2):123-124.
- [10] 欧维正,骆科文,王燕,等.基因芯片和比例法药物敏感性试验检测结核分枝杆菌对利福平和异烟肼耐药性的比较研究[J].检验医学,2013,28(5):404-407.

(收稿日期:2015-07-27)