

- [6] 史文华.多项生化检测指标对诊断早期糖尿病肾病的价值[J/CD].世界最新医学信息文摘(连续电子期刊),2015,15(76):13.
- [7] 郁森,张莉,秦兵.五项肾功能生化检测指标对糖尿病肾功能损伤的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2015,14(17):1440-1442.
- [8] 胜瑞刚.联合检测血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量清蛋白对早期糖尿病肾病的临床诊断价值探讨[J/CD].世界最新医学信息文摘(连续电子期刊),2015,15(76):112-113.
- [9] 徐珂,潘红红.尿微量清蛋白/尿肌酐、胱抑素 C 联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J].中国当代医药,2012,19(13):96-97.
- 短篇论著 •

- [10] 黄俊,王永红,马华兰.血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、尿微量清蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].中国卫生检验杂志,2017,37(1):54-56.
- [11] 王春霞,刘阁玲.甘露聚糖结合凝集素、C 反应蛋白与 2 型糖尿病患者血管病变的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(22):4902-4904.
- [12] 侯卫科,孙云霞.血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2014,35(24):3431-3432.
- [13] 周涛.生化检测对糖尿病肾病早期的诊断价值[J].糖尿病新世界,2014,17(20):76-77.

(收稿日期:2017-07-22 修回日期:2017-10-20)

根据 CLSI EP9-A3 方案对 2 种仪器测定血脂水平的可比性分析

王秋慧¹, 云发超², 薛克俭¹, 张和平¹, 王志中³

(1. 中国人民解放军第四七四医院检验科, 乌鲁木齐 830013; 2. 石河子大学医学院 2013 级医学检验系, 新疆石河子 832000; 3. 中国人民解放军第四七四医院中医康复科, 乌鲁木齐 830013)

摘要:目的 通过对迈瑞 BS-2000M 全自动生化分析仪和贝克曼 AU 5400 全自动生化分析仪进行比对和偏倚评估, 探讨 2 种检测系统间血脂测定结果的一致性及临床可接受性。方法 参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP9-A3 文件进行方法学比对和偏倚评估, 将 BS-2000M 全自动生化分析仪作为比较方法, AU 5400 全自动生化分析仪作为实验方法, 测定 40 份血清标本的血脂水平, 包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白(APO)-A1、APO-B、脂蛋白(a)[Lp(a)], 对检测结果通过广义极端学生化偏差(ESD)法进行离群值检验, 选用最佳回归模型拟合回归方程, 并计算各参数在医学决定水平处的可接受性, 以国家卫生和计划生育委员会临检中心相关规定作为可接受标准。结果 通过 ESD 法确认离群值, 排除离群值并补充相近水平的标本后, 未发现离群值点。TC、TG、HDL、LDL 用加权最小二乘法(WLS)拟合回归分析, APO-A1、APO-B、Lp(a)采用 P-B 回归分析, 将 TC、HDL 的医学决定水平代入回归方程, 其他的项目选择该地区参考值上限代入方程进行计算, 除 Lp(a)外, TC、TG、HDL、LDL、APO-A1、APO-B 均在可接受范围内。结论 2 个检测系统测定 TC、TG、HDL、LDL、APO-A1、APO-B 可比性良好, 偏倚都可接受; 但 Lp(a)不具有可比性, 临床判定为不可接受。

关键词:EP9-A3 文件; 比对; 血脂; 偏倚**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.032**文章编号:**1673-4130(2018)04-0489-04

血浆中所含脂类统称为血脂, 血浆脂类虽只占全身脂类总量的极小部分, 但外源性及内源性脂类物质都需进入血液后, 再运转于各组织之间^[1]。因此, 血脂水平可以反映体内脂类代谢的情况。实验室内检测血脂, 包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、脂蛋白等项目。检验医学的发展日新月异, 一个医院的检验科常配有多台不同型号的生化分析仪, 且使用不同试剂、校准品、质控品等, 每个检测系统均自成一个独立的检测系统^[2], 不同检测系统间的检测结果是否具有一致性, 有待研究。2013 年 8 月美国临床和实验室标准化协会(CLSI)发布了 EP9-A3 文件^[3], 即《用患者

中图法分类号:R331**文献标识码:**B

标本进行方法比对及偏倚评估》, 成为厂家和临床实验室最新的方法学比对和偏倚评估指南。本研究参照 EP9-A3 文件, 对本院 2 台生化分析仪 BS-2000M 和 AU 5400 的血脂水平, 包括 TC、TG、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白(APO)-A1、APO-B、脂蛋白(a)[Lp(a)]检测结果进行方法比对和偏倚评估, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源 按照 CLSI EP9-A3^[3] 文件要求, 收集新鲜肝素抗凝血液标本 40 份, 标本来自中国人民解放军第四七四医院体检中心健康体检者和内分泌

科代谢综合征患者,选择TC、TG、HDL、LDL、APO-A1、APO-B、Lp(a)水平在检测线性范围内,且覆盖医学决定水平的标本,采集后的标本须在3 h内完成检测。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为BS-2000M和AU-5400全自动生化分析仪,BS-2000M的试剂、校准品、质控品均由深圳迈瑞生物有限公司提供,为封闭系统,作为比较方法;AU-54000的试剂由上海申索佑福生物有限公司提供,质控品由英国朗道公司提供,为自建系统,作为实验方法。

1.3 方法

1.3.1 标本检测 按照操作规程对仪器进行校准,且质控在控后进行实验标本检测。按照EP9-A3文件^[3]要求,每份标本用比较方法和实验方法各测定1次,每天8份标本,连续5 d,共40份标本,每种方法获得40份有效数据^[4]。剔除离群值标本后再补充相应水平标本。

1.3.2 离群值检查 按照EP9-A3文件^[3]要求,通过广义极端学生化偏差(ESD)法对测得的数据进行离群值检验^[5]。具体步骤:(1)依据所测的40组数据,计算 $[(Y-X)/X]$ 的平均值(\bar{d})和标准差(s);(2)根据计算的 \bar{d} 和 s 计算最大偏倚(ESD_i);(3)根据实验标本数量,计算临界值(λ_i);(4)若 $ESD_i > \lambda_i$,则认为该观察值是异常值;排除后需进行第2个最大偏倚计算和比较;(5)排除离群值后,补充数据,达到规定标本数量要求。离群值的上限不能超过标本容量的5%,本实验的标本容量为40,则离群值最多不能超过2个,如果多于2个,则需要扩大标本容量,寻找出现偏差的原因,排除原因重新检测^[4]。

1.3.3 方法比对与偏倚评估 绘制散点图、频数分布图和偏差图,根据数据特征选择合适的回归分析模型,普通线性回归(OLR)、加权最小二乘法(WLS)、Deming、Passing-Bablok(P-B)模型拟合回归方程,然后计算各个参数在给定值处偏倚,以国家卫生和计划生育委员会临检中心规定($TG \leq 9\%$ 、 $TC \leq 14\%$,其余均 $\leq 30\%$)为可接受标准。

1.4 统计学处理 采用Excel2007、SPSS17.0和Medcalc软件进行数据处理及统计学分析。

2 结 果

2.1 离群值检验 对40份标本检测结果绘制散点图,目测结果显示均无明显异常值点。ESD法定量检测结果显示,TC、HDL无离群值点,TG、LDL有1个,APO-A1、APO-B、Lp(a)各有2个,剔除后,补充相近水平标本。重新分析,未发现离群值点。

2.2 方法比对和偏倚评估

2.2.1 偏差图的潜在特征分析 参照EP9-A3文件对无离群值的40组结果绘制偏差图。偏差图结果显示,BS-2000M和AU 5400系统间的差值,TC、TG、HDL、LDL具有恒定的变异系数(CV),采用WLS拟合回归分析;APO-A1、APO-B、Lp(a)为混合变化,采用P-B回归分析。以TC为例,偏差图见图1、2。

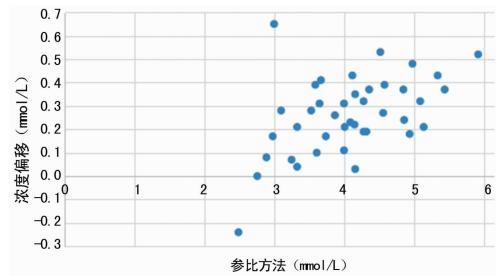


图1 2种方法检测TC水平偏倚

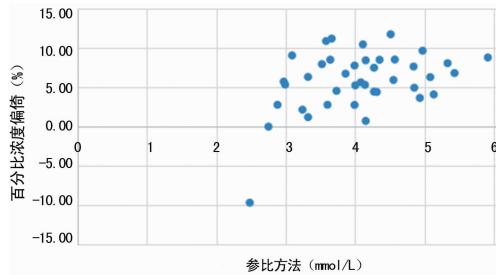


图2 2种方法检测TC水平百分比偏倚

2.2.2 偏倚评估 根据特征分析,TC、TG、HDL、LDL用WLS拟合回归分析;APO-A1、APO-B、Lp(a)采用P-B回归分析,将TC、HDL的医学决定水平代入回归方程,计算出预期偏倚,结果见表1;其他的项目未有确定的医学决定水平,所以选择本地参考值上限代入方程进行计算,结果见表2。

表1 BS-2000M和AU5400比对回归模型医学决定水平处的偏倚

参数	回归模型	回归方程	医学决定水平 (X_c)	估计值 (Y_c)	绝对偏倚	相对偏倚 (%)	可接受范围 (%)	是否可接受
TG(mmol/L)	WLS	$Y = 1.0837X - 0.0592$	0.45	0.43	0.02	4.44	9	接受
			1.70	1.78	0.08	4.71		
			4.52	4.84	0.32	7.08		
HDL(mmol/L)	WLS	$Y = 0.9982X + 0.0835$	0.91	0.99	0.08	8.79	30	接受
			1.03	1.11	0.08	7.77		
			1.42	1.50	0.08	5.63		
			1.68	1.76	0.08	4.76		

表 2 BS-2000M 和 AU5400 比对回归模型参考值上限处的偏倚

参数	回归模型	回归方程	医学决定水平 (X_c)	估计值 (Y_c)	绝对偏倚	相对偏倚 (%)	可接受范围 (%)	是否可接受
TC(mmol/L)	WLS	$Y=1.1251X-0.2595$	5.70	6.15	0.45	7.89	14	接受
LDL(mmol/L)	WLS	$Y=1.0720X-0.0207$	3.64	3.88	0.24	6.59	30	接受
APO-A1(g/L)	P-B	$Y=0.6165X+0.2052$	1.60	1.19	0.41	25.63	30	接受
APO-B(g/L)	P-B	$Y=0.9587X+0.1547$	1.10	1.21	0.11	10.00	30	接受
Lp(a)(mg/L)	P-B	$Y=0.9335X-38.251$	300.00	241.80	58.20	19.40	30	不接受

3 讨 论

EP9-A3 文件是由 CLSI 最新发布的用于仪器或系统间比对的文件,与 EP9-A2 相比,在标本数量要求、离群值剔除方法、医学决定水平处的偏倚计算、回归模型等方面都有较大的改动^[5]。如 EP9-A2 规定,方法间差值仅通过 OLR 模型拟合,根据 r^2 粗略估计标本水平是否合适($r^2 > 0.95$),如数据未通过合适范围检查时,需要用残差法计算平均偏倚。EP9-A3 则要求比对后,首先要根据散点图和偏差图进行目测分析,再根据方法间差值的变化特征选择合适的模型拟合回归方程^[6],EP9-A3 提供了 OLR、WLS、Deming、P-B 等回归模型,它们的适用性各不相同,具体选择何种回归模型,需要根据数据特征、相关性、偏倚等综合判断^[5],差值呈比例变化(恒定 CV)采用 WLS 回归分析、混合变化(CV 和 s)则用 P-B 回归分析。EP9-A3 文件对临床实验室标本数量要求最低为 40 份,标本随机单次测定即可;离群值剔除方法采用的是 ESD 法。

检测系统或方法的性能是否可接受,是决定检测系统能否应用于常规工作的前提,而正确度是其重要分析性能之一^[7]。目前正确度的评价有多种方法,最常用的为利用患者标本进行方法比对和偏倚评估方案。ISO 15189 医学实验室认可有要求,实验室使用 2 套及以上检测系统检测同一项目时,需有比对数据表明其检测结果的一致性^[8-9]。本院用迈瑞 BS-2000M 全自动生化分析仪检测血脂水平,试剂、校准品、质控品均选用配套产品,并每年参加新疆维吾尔自治区临检中心的室间质评活动,“室间质评证书”评价为“成绩合格”。本研究以此仪器检测为参比方法,以 AU-5400 为实验方法,应用 EP9-A3 文件对两仪器检测 TC、TG、HDL、LDL、APO-A1、APO-B、Lp(a)结果进行比对分析。计算 TC、HDL 在医学决定水平处、其他项目在参考值上限处的偏倚,除 Lp(a)外,其他项目偏倚亦均小于可接受标准。

由于 Lp(a)和 LDL 结构相似,除含有 ApoB 外,还含有一个特殊的与纤维蛋白溶酶原(PLG)结构相似的 APO-A,但 APO-A 有不同的多态性,血清 Lp(a)与 APO-A 的多态性呈负相关^[10]。测试原理为血清 Lp(a)与试剂中的特异性抗人 Lp(a)抗体结合,形

成不溶性免疫复合物^[11],使反应液产生浊度,测定吸光度值,可反映血清中 Lp(a)水平。所以,由于 APO-A 的多态性,造成 Lp(a)的多态性,在使用不同系统进行检测时,会产生不同的抗原抗体复合物,在检测吸光度值时就会产生差异,即测量结果会有偏差。

综上所述,2 台仪器测定 TC、TG、HDL、LDL、APO-A1、APO-B 相关性及一致性良好,偏倚都可接受,结果具有可比性,能满足临床需求^[12];但 Lp(a)不具有可比性,即 2 台仪器间的 Lp(a)检测值不可互认,临床判定为不可接受。CLSI EP9-A3 是实验室内部方法学比对的现行实用工具,评估实验方法与参比方法的偏倚,评价实验方法的可接受性。

参考文献

- [1] 郑玉淑,孙阳,黄顺善. 血糖、血脂与血液流变学指标相关性探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(22): 2715-2716.
- [2] 何翠英. 国产全自动生化分析仪自建系统的临床应用评价[J]. 安徽医学, 2010, 31(1): 67-69.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparision and bias estimation using patient samples: EP9-A3[S]. 3rd. Wayne, PA, USA: CLSI, 2013.
- [4] 胡红霞,张秀明,温冬梅,等. 糖化血红蛋白不同测定方法的可比性研究[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(2): 147-151.
- [5] 石文,戴永辉,邱峰,等. CLSI EP9-A3 在血液分析仪比对中的应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(1): 67-69.
- [6] 林莉,戴永辉,刘冬冬,等. 三种不同方法测定糖化血红蛋白的结果比对和偏移评估分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(8): 650-654.
- [7] 黄小兵,刘光明,张伟坚. 罗氏全自动生化分析仪自建生化检测系统的性能验证及评价[J]. 海南医学, 2013, 24(16): 2417-2419.
- [8] 巢薇. 比对两台荧光定量 PCR 仪检测 HBV-DNA 结果一致性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2162-2163.
- [9] 陈桂山,张秀明,熊继红,等. 未知诊断定性试验分析性能评价方法探讨[J]. 检验医学, 2010, 25(12): 978-981.
- [10] 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.
- [11] 王静,印中鹏,张春妮. β_2 -糖蛋白 I 与氧化脂蛋白复合物的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(7): 701-705.

[12] 肖华勇, 聂滨. 不同生化分析仪测定结果比对分析及偏倚

评估[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 972-973.

(收稿日期: 2017-07-20 修回日期: 2017-09-30)

• 短篇论著 •

血清甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平在妊娠期 肝内胆汁淤积症诊断中的临床价值^{*}

黄中志

(重庆市两江新区第一人民医院检验科, 重庆 400082)

摘要: 目的 探讨在妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)诊断中, 血清甘胆酸、总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及促甲状腺激素(TSH)水平的诊断价值。方法 选取 ICP 患者 52 例, 根据 ICP 诊断标准分度, 5 例为重型, 30 例为中型, 17 例为轻型, 另选取同期 30 例健康孕妇作为对照组。采用相酶免疫检测法检测血清甘胆酸水平, 速率法检测 ALT 水平, 以第 4 代酶循环法检测 TBA 水平, 以化学发光分析法检测 TSH 水平, 并对各组上述指标进行比较。结果 ICP 组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平均明显高于对照组($P < 0.05$); 重型、中型、轻型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 检测结果比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 重型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平高于中型组及轻型组, 中型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平高于轻型组($P < 0.05$); 甘胆酸、TBA、TSH 的 ROC 曲线下面积(AUC)均在 0.8 以上, ALT 相对较低, 但 4 项指标具有诊断意义。最佳临界点分别为, 甘胆酸 $> 2.58 \text{ mg/L}$ 、TBA $> 11.25 \mu\text{mol/L}$ 、TSH $> 8.26 \text{ mU/L}$ 、ALT $> 51.5 \text{ U/L}$; 4 项指标联合应用其灵敏度为 97.85%, 特异度为 71.42%。结论 在 ICP 诊断中, 甘胆酸、TBA、ALT、TSH 4 项指标联合检测具有较高的应用价值。

关键词: 妊娠期; 胆汁淤积症; 血清甘胆酸; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.033

文章编号: 1673-4130(2018)04-0492-03

中图法分类号: R714.255

文献标识码: B

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种妊娠晚期较常见的临床疾病, 妊娠 25 周前极少见, 且通常在产褥早期症状就会随之消失。该病主要表现为胆酸升高与皮肤瘙痒, 多伴随胆红素、转氨酶的轻度至中度升高。ICP 患者母体预后良好, 在终止妊娠后其临床症状就会随之消失, 且血清实验室检查指标也会随之恢复正常^[1]。但 ICP 可增加胎儿窘迫、胎膜早破、死产等风险。相关统计数据显示, 我国 4%~5% 孕妇发生 ICP, 而 ICP 患者中出现胎儿窘迫率为 36.1%, 围产儿死亡率为 32.4%, 新生儿窒息率为 4.17%^[2]。鉴于 ICP 造成的不良妊娠结局, 不少学者对 ICP 发病原因及产生不良妊娠结局的机制进行了研究, 但其确切的发病机制目前却未明确。本研究拟通过对 ICP 患者, 血清甘胆酸、总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及促甲状腺激素(TSH)水平进行检测, 以了解上述指标在 ICP 诊断中的应用价值, 旨在为 ICP 的探索提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月接诊的 ICP 患者为研究对象, 纳入标准: 根据《中华

妇产科学》^[3] 中诊断标准进行确诊; 血清 TBA $> 10 \mu\text{mol/L}$; 或伴有 ALT 轻度至中度上升, 以及胆红素上升; 在妊娠中晚期无明显皮疹, 但有皮肤瘙痒症状, 或者伴随不同程度的黄疸; 一般情况良好; 妊娠是引起血清生化异常表现及皮肤瘙痒的唯一因素, 终止妊娠之后上述各种症状、体征及实验室指标均在短时间内恢复; 签订加入本研究的知情同意书。(2)排除标准: 妊娠前患有肝脏疾病、各种类型的全身急慢性病、自身免疫疾病及胆道疾病者; 妊娠未满 35 周或者超过 42 周的孕妇; 有其他妊娠合并症、并发症, 有无法通过 ICP 解释的实验室检查异常情况。根据上述标准共纳入 ICP 患者 52 例, 年龄为 20~42 岁, 平均 (35.21 ± 1.54) 岁, 16~42 孕周。另从同期产前检查中选取 30 例健康孕妇作为对照组, 年龄为 20~38 岁, 平均 (34.67 ± 1.82) 岁, 16~42 孕周。

1.2 标本采集 所有研究对象均于清晨空腹、安静状态下采集肘静脉血 3 mL, 将血液标本放置于促凝管中, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 放置于 4 °C 冰箱内备用, 所有标本均在采集 12 h 内完成检测。

1.3 检测方法 采用全自动生化分析仪(Beckman

* 基金项目: 重庆市两江新区第一人民医院重点学科建设项目(201705)。

本文引用格式: 黄中志. 血清甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 492-494.