

• 论 著 •

冰冻人血清胱抑素 C 标准物质质量值传递的评价^{*}

孙江漫, 李 敏, 邵 燕, 孟祥兆, 于洪远[△]

北京航天总医院检验科, 北京 100076

摘要:目的 评价国家二级标准物质冰冻人血清胱抑素 C 在临床实验室常规测量系统中量值传递的效果。方法 采用罗氏(A)、瑞源(B) 2 个系统同时测量国家二级标准物质冰冻人血清胱抑素 C 和 IRMM 有证参考物质 ERM-DA471/IFCC。以冰冻人血清胱抑素 C 标准物质的靶值为 X 轴, 常规测量系统的测量值为 Y 轴进行拟合, 建立回归方程。将 ERM-DA471/IFCC 和 40 份单人份血清的测量值代入回归方程, 得出经冰冻人血清胱抑素 C 标准物质质量值传递后的值, 分别计算 ERM-DA471/IFCC 测量值和量值传递后的值与靶值的偏倚。参考 CLSI EP14-A3 文件, 评价 ERM-DA471/IFCC 在比对系统中的互通性。参考 CLSI EP9-A3, 对 A、B 2 个系统进行方法学比对, 计算医学决定水平处的偏倚。结果 ERM-DA471/IFCC 在 2 个比对系统中有互通性。2 种常规测量系统 ERM-DA471/IFCC 量值传递前的测量值与靶值的偏倚分别为 8.54%、10.86%, 量值传递后的值与靶值的偏倚分别是 -1.22%、0.28%; 量值传递后 2 个系统的偏倚明显减小且均小于 ERM-DA471/IFCC 相对不确定度(2.74%), 即其测量值正确。量值传递前 A、B 系统之间的偏倚范围为 -19.15%~6.96%, 量值传递后的偏倚范围为 -7.44%~7.57%, 均在临床可接受范围内(10%)。量值传递后 A、B 2 个系统的相关性更好, 斜率更接近于 1 且 95%CI 包含 1, 截距更接近于 0 且截距 95%CI 包含 0, 且在 1 mg/L 医学决定水平处的偏倚有明显改善。结论 通过对冰冻人血清胱抑素 C 标准物质进行量值传递可以改善临床实验室胱抑素 C 常规测量系统测量结果的正确度和可比性。

关键词:冰冻人血清胱抑素 C 标准物质; ERM-DA471/IFCC; 量值传递; 方法学比对

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.001

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)24-2945-04

文献标志码:A

Evaluation on value transfer of Cystatin C reference material in frozen human serum^{*}

SUN Jiangman, LI Min, SHAO Yan, MENG Xiangzhao, YU Hongyuan[△]

Department of Clinical Laboratory, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Abstract: Objective To evaluate the value transfer effect of national secondary reference material frozen human serum Cystatin C in the routine measuring system of clinical laboratories. **Methods** The two systems of Roche(A) and Reebio(B) were used to simultaneously measure the national secondary reference material frozen human serum Cystatin C and IRMM certified reference material ERM-DA471/IFCC. The regression equation was established, in which the target values of frozen human serum reference material Cystatin C served as the X axis, while the measured values of the conventional measurement system as the Y axis. The measured values of ERM-DA471/IFCC and 40 single serum samples were put into the equation to obtain the values after frozen human serum Cystatin C transmission, and the ERM-DA471/IFCC measured value and the bias between the values after quantity values transmission and the target value was calculated respectively. Referring to the CLSI EP14-A3 document, the interoperability of ERM-DA471/IFCC in the comparison system was evaluated. Referring to the CLSI EP9-A3, the methodological comparison of A and B two systems, and the bias at the level of medical decision was calculated. **Results** ERM-DA471/IFCC had the interoperability in the two comparison systems. The bias between ERM-DA471/IFCC measured value before the quality transmis-

^{*} 基金项目:“国家质量基础的共性技术研究与应用”重点专项基金(2017YFF0205401)。

作者简介:孙江漫,女,主管技师,主要从事临床化学标准化研究。 [△] 通信作者, E-mail:13051839088@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221021.1642.006.html\(2022-10-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221021.1642.006.html(2022-10-22))

sion in the two conventional measurement systems and the target value was 8.54% and 10.86%, respectively. The bias between the values after the measurement value transfer and the target value was -1.22% and 0.28%, respectively. After the quality transmission, the bias of the two systems was significantly reduced and both were less than the relative uncertainty of ERM-DA471/IFCC (2.74%), indicating that the measured values were correct. The range of bias between A and B systems was -19.15%—6.96% before the value transfer, and which after the value transfer was -7.44%—7.57%, all were within the clinically acceptable range (10%). After the quality transmission, the correlation between the two systems of A and B was better, the slope was closer to 1 and 95%CI included 1, the intercept was closer to 0 and 95%CI included 0, and the bias at the medical decision level of 1 mg/L was significantly improved. **Conclusion** The quality transmission of frozen human serum Cystatin C reference material could improve the accuracy and comparability of measurement results from cystatin C routine measurement systems in clinical laboratories.

Key words: frozen human serum cystatin C standard material; ERM-DA471/IFCC; quantity transmission; methodological comparison

胱抑素 C(CysC)又名半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C, 是一种低分子碱性分泌蛋白, 相对分子质量为 13.3×10^3 , 广泛存在于有核细胞和各种组织中, 由机体的所有有核细胞产生^[1]。CysC 可以保护人体细胞免受内外蛋白酶的不当水解。众所周知, 血清 CysC 是早期肾损伤的灵敏指标, 此外, 关于 CysC 在呼吸系统疾病(如慢性阻塞性肺疾病、肺部恶性肿瘤、胸腔积液、肺气肿等^[2])和心脑血管疾病(如动脉粥样硬化等^[3])中的研究也越来越多。因此 CysC 检测结果的准确性对于疾病的预防、诊断和治疗尤为重要。量值溯源是保证检验结果准确、可靠的重要手段^[4], 而溯源至标准物质是临床检验中较为常用的一种方法。本研究通过评价国家二级标准物质冰冻人血清 CysC 量值传递结果拟解决临床实验室 CysC 检测结果准确性、可比性的问题。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 日立 7170A 全自动生化分析仪, 罗氏(A, 批号: 44511701)、瑞源(B, 批号: 2020082801)2 个厂家配套的试剂、校准品、质控品。

1.2 实验标本 国家二级标准物质冰冻人血清 CysC 标准物质[编号: GBW(E)091173~091176], 标准物质 GBW(E)091173~091176 认定值±不确定度分别为 (0.89 ± 0.10) mg/L、 (1.82 ± 0.13) mg/L、 (3.55 ± 0.28) mg/L、 (5.25 ± 0.29) mg/L。IRMM 有证参考物质 ERM-DA471/IFCC, 认定值±不确定度为 (5.48 ± 0.15) mg/L。40 份临床剩余单人份血清标本。

1.3 方法

1.3.1 测量方法 检测前对仪器进行日常清洗、维护和保养。按照 A、B 2 个厂家提供的参数在日立 7170A 全自动生化分析仪设置参数建立测量系统。

使用厂家提供的校准品对系统进行校准, 质控在控后同时测量冰冻人血清 CysC 和 ERM-DA471/IFCC 以及 40 份单人份血清标本, 其中标准物质按照先奇后偶—倒序—先偶后奇的顺序测量 3 次, 连续测 2 d; 单人份血清标本分 2 d 测量, 每个标本测 3 次。

1.3.2 数据分析

1.3.2.1 互通性评价 参考 CLSI EP14-A3 文件^[5], 评价 ERM-DA471/IFCC 在比对系统中的互通性。

1.3.2.2 方法学比对 以冰冻人血清 CysC 标准物质的靶值为 X 轴, 常规测量系统的测量值为 Y 轴进行线性拟合, 建立回归方程。将 ERM-DA471/IFCC 和 40 份单人份血清标本的测量值代入方程, 得出经量值传递后的值, 计算 ERM-DA471/IFCC 测量值和量值传递后的值与靶值的偏倚。参考 CLSI EP9-A3 文件^[6], 对 A、B 2 个系统进行方法学比对, 采用广义 ESD 法进行离群值检验, 根据偏差图决定回归分析模型, 计算相关系数、斜率、截距以及其 95% 置信区间(CI), 预估医学决定水平处的偏倚, 观察其是否在临床可接受范围内。

1.4 统计学处理 使用 MedCalc20 软件进行 ESD 离群值检测及 passing-bablok 回归分析, 采用 Excel 2019 进行线性回归分析、Bland-Altman 分析及配对 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冰冻人血清 CysC 标准物质测量结果及回归分析 2 个测量系统的测量值及其与靶值的线性回归分析结果见表 1、图 1、图 2。

2.2 ERM-DA471/IFCC 测量值和量值传递后的值与靶值的偏倚及正确度评价 ERM-DA471/IFCC 测量值与 Y 值预测值的偏倚为 0.33%, 故在 2 个测量系

统中有互通。由表 2 可知经冰冻人血清 CysC 标准物质质量值传递后 ERM-DA471/IFCC 与靶值的偏倚明显降低,量值传递后 2 个系统的偏倚均小于 ERM-

DA471/IFCC 相对不确定度(2.74%),即其测量值正确。

表 1 冰冻人血清 CysC 标准物质测量结果

标准物质编号	标物靶值(mg/L)	A 系统		B 系统	
		均值(mg/L)	CV(%)	均值(mg/L)	CV(%)
GBW(E)091173	0.89	0.78	4.04	0.68	7.50
GBW(E)091174	1.82	1.87	1.32	1.75	3.92
GBW(E)091175	3.55	4.01	1.22	3.78	3.12
GBW(E)091176	5.25	5.66	1.13	5.80	3.44

表 2 2 个测量系统量值传递前后 ERM-DA471/IFCC 的测量值及偏倚

测量方法	靶值(mg/L)	量值传递前测量值(mg/L)	量值传递前测量偏倚(%)	量值传递后测量值(mg/L)	量值传递后测量偏倚(%)
A 系统	5.48	5.95	8.54	5.41	-1.22
B 系统	5.48	6.08	10.86	5.50	0.28

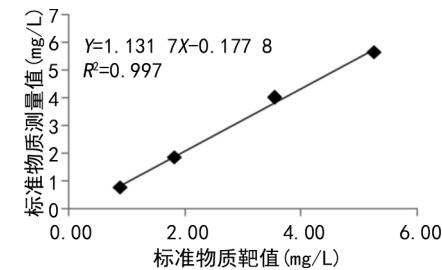


图 1 A 系统的回归曲线

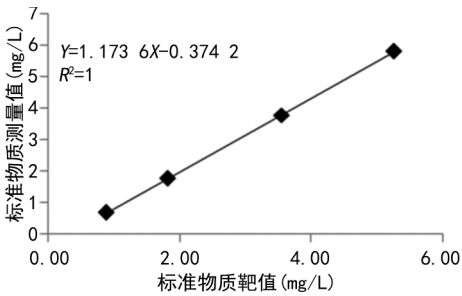


图 2 B 系统的回归曲线

2.3 2 个测量系统方法学比对结果

2.3.1 A、B 系统量值传递前后之间的偏倚结果见图 3、4。由图可知量值传递前 A、B 系统之间的偏倚范围为-19.15%~6.96%,其中有 9 个标本超出了临床可接受范围,量值传递后的偏倚范围为-7.44%~7.57%,且均在临床可接受范围内。

2.3.2 A、B 系统量值传递前后的比对结果 由表 3 可知,量值传递后 A、B 2 个系统的相关性更好,斜率更接近于 1 且 95%CI 包含 1,截距更接近于 0 且截距 95%CI 包含 0。由表 4 可知 A、B 2 个系统量值传递后在 1 mg/L 医学决定水平处的偏倚有明显改善。量

值传递前后 A、B 系统比对结果见图 5、6。

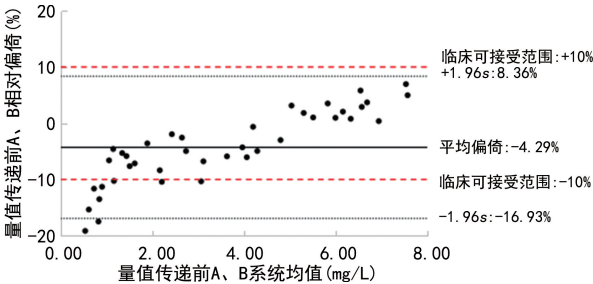


图 3 量值传递前 A、B 系统偏倚的 Bland-Altman 图

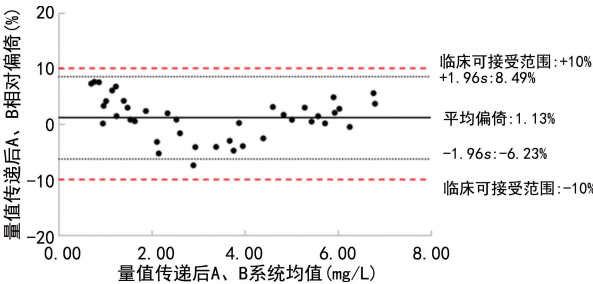


图 4 量值传递后 A、B 系统偏倚的 Bland-Altman 图

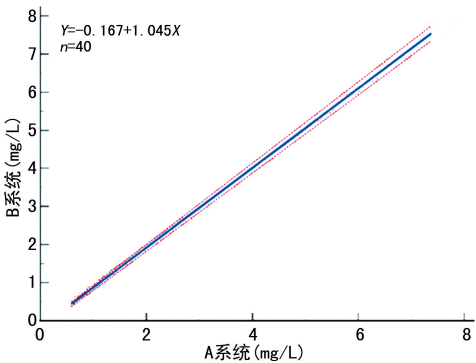


图 5 量值传递前 A、B 系统比对结果

表 3 2 种测量系统量值传递前后的方法学比对

项目	相关系数	P	斜率(95%CI)	截距(95%CI)	平均百分比偏倚(%)
量值传递前	0.999	<0.000 1	1.045(1.026~1.066)	-0.167(-0.227~-0.126)	-4.29
量值传递后	0.999	<0.000 1	1.007(0.990~1.028)	0.017(-0.034~0.056)	1.13

表 4 2 种测量系统量值传递前后在医学决定水平处的偏倚(%)

项目	1 mg/L	2 mg/L	3 mg/L	4 mg/L
量值传递前	-12.20	-3.85	-1.07	0.32
量值传递后	2.39	1.55	1.26	1.12

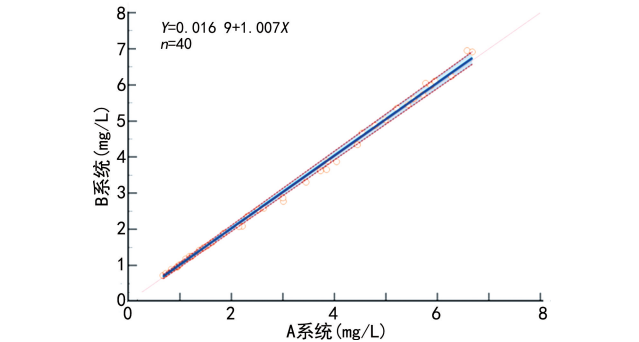


图 6 量值传递后 A、B 系统比对结果

3 讨 论

CysC 是一种结构清晰的小分子蛋白,目前临床实验室主要采用免疫比浊法测量。根据国家卫生健康委员会临床检验中心调查数据显示,各实验室胱抑素测量结果相差较大,实验室间缺乏可比性。量值溯源是提高临床实验室检测结果正确度和可比性的重要手段^[7],也是避免医疗机构重复检查、降低患者就医成本的有效措施^[8]。国家二级标准物质冰冻人血清 CysC 是一种血清基质,具有良好的互换性^[9],且有 4 个水平,包含正常水平和病理水平,通过其量值溯源可改善临床实验室不同测量系统测量结果的正确度和可比性。本研究中 2 种常规测量系统测量的 ERM-DA471/IFCC 通过冰冻人血清 CysC 标准物质质量值溯源的结果与靶值的偏倚明显低于量值传递前的结果,且量值传递后结果均在其证书要求的不确定度范围内。ERM-DA471/IFCC 在 A、B 2 个系统中有互通性,但在张传宝等^[10]和本课题前期研究^[11]中发现其在部分系统间的互通性并不理想,所以将其作为正确度标本应首先评价其互通性。此外,量值传递后 A、B 2 个系统之间的偏倚也明显降低,且相关性更好,在 1 mg/L 医学决定水平处的偏倚有较大改善,1 mg/L 为 1 岁以上所有人群 CysC 参考区间上限^[12],故其偏倚的提高对临床诊断有重要意义。

综上所述,经冰冻人血清 CysC 标准物质质量值传递后各测量系统的正确度和可比性有所提高。

参考文献

[1] GEORGES S, RUIZ VELASCO C, TRICHET V, et al. Proteases and bone remodelling [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(1): 29-41.

[2] CHAI L, FENG W, ZHAI C, et al. The association between cystatin C and COPD: a meta-analysis and systematic review [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 2-11.

[3] 周丽, 任娟, 秦欢, 等. 血清 hs-CRP、CysC、UA 水平与 H 型高血压合并脑梗死患者动脉粥样硬化程度的关系研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1465-1472.

[4] 陈宝荣. 临床检验结果量值溯源存在的问题与思考 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30(12): 943-945.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of commutability of processed samples; Approved guideline-Third edition; EP14-A3 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2014.

[6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline-third edition: EP9-A3 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2013.

[7] International Standardization Organization. Medical laboratories-Calculation and expression of measurement uncertainty; ISO/TS 25680 [S]. Geneva: ISO, 2008.

[8] 欧元祝, 陈宝荣, 居漪. 临床化学检测的标准化现状 [J]. 检验医学, 2021, 36(3): 240-244.

[9] 李敏, 孙江漫, 邵燕, 等. 不同评价方法对胱抑素 C 标准物质互换性评价结果的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1421-1425.

[10] 张传宝, 赵海建, 曾洁, 等. 胱抑素 C 标准物质 ERM-DA 471/IFCC 的互通性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(5): 306-309.

[11] 李敏, 邵燕, 孙江漫, 等. 稀释对胱抑素 C 标准物质 ERM-DA 471/IFCC 互换性的影响 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1170-1176.

[12] 周允, 魏利龙, 韩呈武, 等. 北京地区儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立及影响因素分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(16): 2324-2327.