

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00878

· 论 著 ·

# 不同生化检测系统结果一致性修正方法的探讨

林云, 张建荣, 沈茜, 唐古生\*

第二军医大学长海医院实验诊断科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨干、湿化学法两种生化分析系统检测结果的比对和修正方法, 使不同分析系统检测结果具有可比性。**方法** 比对方法学参照 EP9-A2 文件, 并对数据进行偏倚分析, 计算修正参数, 重新设置实验检测系统后再做简单比对, 验证修正方案的可行性。**结果** 10 个比对项目中, 4 个项目的结果比对偏倚超出规定误差范围, 以回归分析所获得的修正参数对干化学检测数据进行调整后, 新获得数据与对比仪器原始数据结果再次比对, 偏差落在规定误差范围内; 以此修正系数进行仪器设定后进行简单比对, 结果可接受。**结论** 不同原理检测系统参照本方案进行修正后, 仪器间的检测结果获得了可比性, 有利于临床工作中同一项目急诊(多为干化学法)与非急诊(多为湿化学法)检测结果之间变化的直接观察和分析。

**[关键词]** 一致性; 修正; 生化检测系统; 医学实验室认证

**[中图分类号]** R 446.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)08-0878-05

## Adjusting method for data obtained from different biochemical analyzers

LIN Yun, ZHANG Jian-rong, SHEN Qian, TANG Gu-sheng\*

Department of Laboratory Diagnosis, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate and eliminate the potential bias between data obtained from dry and liquid biochemical assays, making data obtained by different assays matchable. **Methods** Bias estimation was performed based on document EP9-A2. Simple data comparison and methodology validation were performed after the experiment methods were modified with the estimated correction factors and interception. All the collected data were analyzed by EXCEL2007 software. **Results** The predicted bias of 4 of the 10 compared items exceeded their corresponding acceptable bias. After being adjusted by the coefficient and interception obtained from linear regression analysis, the four bias was improved and was within the acceptable range. The results of simple data comparison further confirmed this comparability. **Conclusion** Based on EP9-A2, we have established a protocol to obtain a consistency of data from different biochemical analyzers, which makes it possible that the detection results of the same patient from different detection systems can be used directly. The protocol has been approved by the experts during the medicinal laboratory accreditation of ISO15189.

**[Key words]** consistency; modify; biochemical detection system; medical laboratory accreditation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(8): 878-882]

由于各临床科室对临床生化检验报告速度要求不同, 检验部门往往会同时使用不同厂家、不同型号甚至是不同检测原理的生化分析仪。而检测原理和分析系统的差异使不同系统的部分项目检测结果间差异较大。本院急诊与病房的患者分别使用干、湿两套生化分析系统完成临床生化检验, 为评估两台仪器检测结果的可比性, 选取 10 个生化项目进行了结果间的比对、偏差评估、修正及修正后的校验, 现报告如下。

### 1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 HITACHI 7600-120ED 全自动

生化分析仪和强生 Vitros5, 1FS 全自动生化分析仪各一台, 强生 Vitros5, 1FS 使用原装配套试剂及校准品; HITACHI 7600-120ED 部分采用原装配套试剂(Na、K、Cl)部分采用自建系统[淀粉酶(Amy)、尿素(Urea)、肌酐(Crea)、葡萄糖(Glu)、尿酸(UA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)], 自建系统通过与原装配套试剂进行方法学比对获得溯源性和准确度传递(参照 EP-9A2)。本文用于举例的 ALT 项目(HITACHI 使用科华试剂, 批号: 20090721, 方法: 紫外-乳酸脱氢酶法; Vitros5, 1FS 使用美国 Johnson & Johnson 公司试剂, 批号:

[收稿日期] 2010-05-10 [接受日期] 2010-06-13

[作者简介] 林云, 研究实习员. E-mail: ly\_jackie@hotmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873612, E-mail: drake824@yahoo.com.cn

62084940, 方法: 紫外-乳酸脱氢酶法)。

1.2 试验方法 参照美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)“用患者样本进行方法对比及偏倚评估”-核准指南第二版(EP9-A2)<sup>[1]</sup>文件的比对方案, 借鉴国内张凤川等<sup>[2]</sup>的评估方法, 并适当调整形成本实验采用的比对和修正方案。

1.2.1 仪器准备 方法学比对之前, 两台仪器分别由工程师进行全面维护保养, 并分别对两个检测系统进行了准确度、精密度、线性等性能验证, 相关性能验证结果均在本科规定的允许误差范围内, 表明仪器运行良好、状态稳定。

1.2.2 样本准备 选用长海医院门诊及住院患者新鲜血清 40 份。样本中分析物浓度应尽可能宽地分布在仪器允许的检测范围内, 特别要覆盖医学决定水平(实验操作时尽可能遵循 EP9-A2 文件给出的方法对比实验时各浓度区间内的样本数应占总样本数的百分比)。血清标本的收集和本次临床实验经长海医院伦理委员会批准。

1.2.3 确定对比方法和实验方法 本科 HITA-CHI 7600-120ED 湿化学长期参加上海市和全国卫生部临检中心室间质评, 且每年均获优秀, 准确度较好。因此以 HITACHI 7600-120ED 仪器及相关试剂组成的检测系统作为对比方法(X), 以强生 Vitros5,1FS 为实验方法(Y), 比对后对干化学检测结果进行调整, 调整后数据再次与湿化学比对, 使其结果能够符合实验室制定的允许误差范围。

1.2.4 实验项目 选取的检测项目为 ALT、AST、Urea、Crea、Glu、UA、K、Na、Cl 及 Amy。本文取比对后有明显差异的 ALT 标本举例说明实验修正方案的确定过程。

1.3 实验步骤 每天取 8 份新鲜样本, 对测定的每一项指标分别在两个分析系统进行双份重复测定, 顺序为 1、2、3、4、5、6、7、8; 8、7、6、5、4、3、2、1(当日测试均在 2 h 内完成)。以上步骤重复 5 d, 每天记录并保存原始数据。遵循实验室的日常质量控制程序, 如果某一天该分析物的质控结果失控, 则进行相应处理后重复检测该天所测的标本。

1.4 数据分析 每一步数据分析均参照 EP9-A2, 所有数据和作图使用 EXCEL 2007 软件完成。实际操作时, 按照 EP9-A2 要求, 基于 EXCEL2007 软件开发出《长海医院实验诊断科性能评价工具》软件对所获得的数据自动分析, 使用时仅需输入实验数据即可自动判断有无离群、自动计算实验方法和对比方法之间数据比对的结果等。

2.1.1 方法内离群点的检验 首先计算每一样本每一方法(X 为对比方法, Y 为实验方法)成对结果的差值(DX<sub>i</sub> 和 DY<sub>i</sub>)和及其均值( $\overline{DX}$  和  $\overline{DY}$ ); 以  $4\overline{DX}$  为 DX<sub>i</sub>、 $4\overline{DY}$  为 DY<sub>i</sub> 的可接受限, 若 DX<sub>i</sub> 和 DY<sub>i</sub> 分别小于等于  $4\overline{DX}$  和  $4\overline{DY}$ , 则不是离群值。以 ALT 实验为例, 第 26 号标本对比方法检测结果 DY<sub>26</sub> 超出  $4\overline{DY}$ 。此时, 需再计算相对偏差: 以  $4\overline{DX}'$  为 DX<sub>i</sub>'、 $4\overline{DY}'$  为 DY<sub>i</sub>' 的可接受限, 如果该样本的 DX<sub>i</sub>' 或 DY<sub>i</sub>' 仍然超过了可接受限, 则该点被定义为方法内离群点。实验中 DY<sub>26</sub> 不超过  $4\overline{DY}'$ , 因此判断为非离群值, 可以进行下一步实验(表 1)。

表 1 方法内离群点检查

Tab 1 Test for within-method outliers

<i>i</i>	Y <sub>i1</sub>	Y <sub>i2</sub>	X <sub>i1</sub>	X <sub>i2</sub>	DY <sub>i</sub>	DX <sub>i</sub>	DY <sub>i</sub> '	DX <sub>i</sub> '
1	100	96	72	72	4	0	0.041	0
2	30	31	17	17	1	0	0.033	0
3	33	31	24	24	2	0	0.063	0
4	29	27	20	20	2	0	0.071	0
5	105	108	103	103	3	0	0.028	0
6	78	68	68	68	10	0	0.137	0
7	60	59	51	51	1	0	0.017	0
8	103	100	101	101	3	0	0.03	0
9	93	91	88	88	2	0	0.022	0
10	20	24	15	14	4	1	0.182	0.069
11	45	41	30	30	4	0	0.093	0
12	59	65	54	54	6	0	0.097	0
13	37	34	26	25	3	1	0.085	0.039
14	21	20	12	12	1	0	0.049	0
15	144	142	121	121	2	0	0.014	0
16	162	164	151	151	2	0	0.012	0
17	60	65	54	54	5	0	0.08	0
18	323	329	314	314	6	0	0.018	0
19	47	43	34	33	4	1	0.089	0.03
20	22	21	9	9	1	0	0.047	0
21	29	33	18	18	4	0	0.129	0
22	46	42	37	37	4	0	0.091	0
23	56	53	45	45	3	0	0.055	0
24	39	40	29	28	1	1	0.025	0.035
25	79	73	70	71	6	1	0.079	0.014
26	1068	1049	970	963	19	7	0.018	0.007
27	87	84	75	75	3	0	0.035	0
28	100	98	80	80	2	0	0.02	0
29	90	92	77	77	2	0	0.022	0
30	73	85	76	77	12	1	0.152	0.013
31	429	438	381	383	9	2	0.021	0.005
32	76	85	75	74	9	1	0.112	0.013
33	275	277	249	250	2	1	0.007	0.004
34	77	70	56	55	7	1	0.095	0.018
35	123	124	117	116	1	1	0.008	0.009
36	133	137	102	102	4	0	0.03	0
37	141	141	102	101	0	1	0	0.01
38	290	291	275	273	1	2	0.003	0.007
39	85	81	75	74	4	1	0.048	0.013
40	153	162	146	147	9	1	0.057	0.007
Control limits( $4\overline{DY}/4\overline{DX}$ / $4\overline{DY}'/4\overline{DX}'$ )					16.8	2.4	0.221	0.029

2 结果

2.1 离群值检查

2.1.2 两组数据的散点图和偏差图 参照 EP9-A2

绘制对比方法和实验方法的散点图和偏差图。以实验方法每样本双份测定结果的均值( $\bar{y}_i$ )为  $y$  轴,对比方法每样本双份测定结果的均值( $\bar{x}_i$ )为  $x$  轴,并作一条通过原点的斜率为 1.0 的直线(图 1A)。以测试方法每次测定的值( $y_{ij}$ )为  $y$  轴, $\bar{x}_i$ 为  $x$  轴(图 1B)。以( $\bar{y}_i - \bar{x}_i$ )为  $y$  轴,  $(\bar{y}_i + \bar{x}_i)/2$  为  $x$  轴,直线  $x=0$  作为水平中线(图 2A);以( $y_{ij} - \bar{x}_i$ )为  $y$  轴,  $(\bar{y}_i + \bar{x}_i)/2$  为  $x$  轴,直线  $x=0$  作为水平中线(图 2B)。通过这些图能够直观地判断两方法间的线性

关系、偏差大小、有无离群点等。本实验中线性范围内 ALT 相关数据两种方法相关性良好,但可初步判断两组数据之间存在一定的同向偏倚(图 1、图 2)。

如果两方法间不呈线性关系,则检查这个测试范围内是否含有线性部分,并确定该线性部分是否能够覆盖医学上有意义的范围,如果能够覆盖,则可以再分析在线性部分内的附加样本来取代被删除的样本(线性部分之外的样本)。

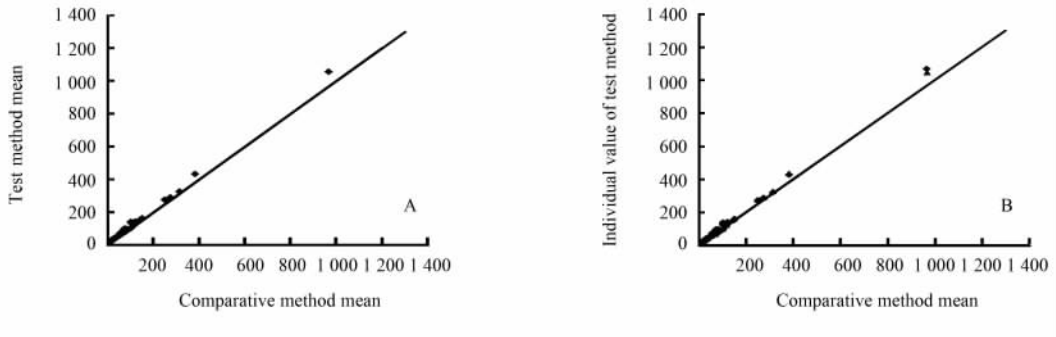


图 1 双份测定平均值散点图(A)和所有结果的散点图(B)

Fig 1 Scatter plot for mean of replicates(A) and scatter plot for all results(B)



图 2 双份测定均值的偏差图(A)和所有测定数据偏差图(B)

Fig 2 Difference plot: (mean test - mean comp.) vs (mean test + mean comp.) / 2 (A) and individual value of (test - comp.) vs (mean test + mean comp.) / 2 (B)

2.1.3 方法间离群值检查 本实验中两种方法所得 ALT 存在线性相关关系,且无明显离群值,但可能存在一定程度的偏倚(图 1、图 2)。数据可用于下一步标本浓度取值范围是否充分的验证。若在这一步绘图过程中发现可能存在方法间离群值,则需要参照方法间离群值判断方法加以确认(EP9-A2 文件 4.4 部分),操作与方法内离群值判断类似。

2.2 X 取值范围判断 EP9-A2 文件推荐采用两组数据间的相关系数  $r$  或  $r^2$  评价标本取值范围分布是否合适,  $r \geq 0.975$  或  $r^2 \geq 0.95$  时,认为数据范围分布合适,可以用于后续的回归分析。采用 EXCEL2007 或 SPSS 15.0,计算出两组数据间相关系数  $r^2 = 0.9975$ ,  $r = 0.9987$ ,大于 EP9-A2 规定标准,本实验中 ALT 数据范围分布合适,可用于进

一步回归分析。

2.3 线性回归分析 经 EXCEL 2007 或 SPSS 15.0 计算出对比方法和实验方法间的直线回归方程,获得方程  $y = bx + a$  的  $b$  和  $a$  值。对于本组 ALT 数据:  $y = 1.0829x + 5.9532$ 。

2.4 医学决定值处实验方法预期值及可信区间的计算和方法可比性判断 实验方法得到的测定值和上述回归曲线得到的计算值之差为该点的残差,残差的标准差就是标准误( $S_{y \cdot x}$ )。医学决定水平  $X_c$  处预期值:  $\hat{B}_c : \hat{B}_c = a + bX_c$ 。我科规定方法学比对比时 ALT 偏倚不超过 10%,参照 EP9-A2 文件计算其 95%可信区间(我院 ALT 参考值范围定为  $< 64$  U/L,医学决定水平定为 30、80、300 U/L)。若预期值 95%可信区间在允许区间内则判定为通过,两

种方法间存在可比性,检测结果无明显差异;若预期值95%可信区间不在允许区间内则判定为不通过,两种方法存在明显差异,需要进行系数修正。

必须强调所有医学决定值均通过时才认为两种方法可比,否则均判为不可比。本科ALT项目两种方法间不可比,需设置修正参数(表2)。

表2 实验方法和比对方法可比性判断

Tab 2 Judgment of comparability between test and comparative method

	Medical decision level 1	Medical decision level 2	Medical decision level 3
Medical decision value $z_B/(U \cdot L^{-1})$	30	80	300
Acceptable error of ALT (%)	10	10	10
Acceptable interval at the medical decision point	27-33	72-88	270-330
95% confidence interval of predicted value	36.149-40.143	90.505-94.677	327.654-334.048
Conclusion	Failure	Failure	Failure

2.5 实验方法数据修正 从上述分析过程中可见,两种方法获得的数据有差异,但相互间存在线性相关关系,因而可以通过给实验方法设置修正系数,调整实验方法的检测结果,向对比方法靠拢并使两者具有可比性。由于需调整实验方法的结果,因此计算修正系数时应将实验方法数据作为X,将对比方法数据作为Y,对上述40组数据重新进行回归,

获得回归一次方程的系数和截距,作为实验方法的修正因子。本实验中ALT的新回归方程为  $y = 0.9211x - 5.2038$ ,因此修正系数为0.9211,截距为-5.2038。以此修正因子修正上述实验方法获取数据后,再将新获得的“实验方法数据”与原对比方法数据按上述2.4项下步骤比对,判断两组数据偏倚是否可以接受。结果见表3。

表3 修正后实验方法和比对方法可比性判断

Tab 3 Judgment of comparability between modified test and comparative method

	Medical decision level 1	Medical decision level 2	Medical decision level 3
Medical decision value $z_B/(U \cdot L^{-1})$	30	80	300
Acceptable error of ALT (%)	10	10	10
Acceptable interval at the medical decision point	27-33	72-88	270-330
95% confidence interval of predicted value	28.075-32.99	78.115-81.599	296.428-302.326
Conclusion	Pass	Pass	Pass

方法学比对结果显示,两组数据间已经具有了可比性,认为两组数据间无明显差别。直观散点图可见两组新数据相关性较好(图3)。

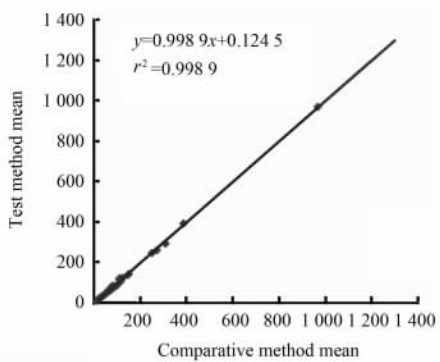


图3 修正后数据散点图

Fig 3 Scatter plot for modified mean of replicates ALT

2.6 效果检验 以上述参数设置实验仪器,并进行简单比对(取ALT高、中、低浓度标本,进行两种

检测方法比对,以绝对值偏倚在实验室规定范围内为标准)的数据,证实偏差在允许范围内,证明本次参数设置有效(数据略)。

2.7 定期核查 每月至少进行一次简单比对,分析偏倚情况。若偏倚超出范围,查找原因后再比对一次,若仍不通过,考虑重新比对以设置参数。

### 3 讨论

大多数实验室是以湿化学生化分析仪作为主要检测仪器,它具有试剂用量少、速度快等优点,适用于大批量标本的检测<sup>[3-4]</sup>。干化学分析仪采用多层薄膜的固相试剂技术,分析速度更快,无交叉污染,系统维护简单而且可连续24h开机,但检测成本较高,更适合于急诊检测。实践证明由于方法学上的差异,生化项目在不同的分析系统检测时,个别项目检测值存在明显差别,导致同一患者两种方法检测结果不能直接用于病情变化的评估,给临床工作

带来一定的难度<sup>[5-6]</sup>。医学实验室内同一检测项目采用不同检测方法时保证结果的可比性,是质量管理的目的之一<sup>[7]</sup>。因此要求对不同方法学仪器检测结果进行比对并加以修正。

实验室应对各种检测系统至少进行一次精密度、准确度和线性等性能的评估和分析,以判断各系统是否符合临床要求<sup>[8]</sup>。拟进行比对前,应首先对不同仪器分别进行维修保养,并保证各仪器相关校准、质控等质量保证程序贯穿检测过程。为排除不同方法学的仪器使用的不同基质液可对某些项目结果造成较大影响,比对时应使用患者新鲜血清。我们参照 NCCLS 的 EP9-A2 文件对干、湿化学 10 个生化检测项目进行比对,对存在明显检测差异的项目进行回归分析计算线性修正因子并对干化学检测仪器进行设定。简单比对结果偏倚均在允许范围内,干化学检测结果的准确度得到控制,证明此方法是可行、有效的。本实验所有数据均基于 EXCEL2007 计算,并在此基础上开发了《长海医院实验诊断科性能评价工具》,将上述繁复的计算过程设计由计算机自动完成。软件界面友好,使用时只需在原始数据栏输入对比方法和实验方法两种检测结果的原始数据,点击“计算”即可自动计算和判断对比结果,简单易操作,值得推广。

我们在检测其他项目的过程中发现,如果某个项目的检测精密度较好,大部分样本两次检测结果相同,会导致部分偏差较小的数据产生“假离群”现象。如血钾(数据未给出),实验方法中存在微小差异的检测值(0.1)几乎均被判为离群值,这显然不合适。因此我们认为,离群值的判断不能仅仅参考 EP-9A2 文件来确定,还需综合考虑各方面的因素,灵活运用。数据无明显差异时,即使经 EP-9A2 规则判为离群值也可以纳入后续的分析步骤中使用。

实际工作中,干化学检测系统需要独立参加该类方法的室内质评活动,此时考虑到和全国同类方

法间准确度的比对,需将所有修正系数取消,恢复 Vitros5,1FS 的初始状态进行常规准确度物质检测。由于自始至终干化学检测均采用 FUSION 原装配套试剂和定标品,其检测系统为封闭系统,检测结果通过校准品可溯源至国际标准物质。

值得注意的是,比对、偏差评估、修正及修正后的校验不是一劳永逸的。受试剂和参比液批号变更、仪器老化、检修、更换光源等影响,两系统的比对关系也在不断变化。因此,每天做好室内质量控制,并在失控分析后认为必要时进行系统校准;另一方面每月进行简单的比对非常必要。两次以上比对偏倚不能接受的项目,在确定对比方法准确度无显著偏倚的情况下(参考室间质评、室内质控等),即使质控在控也要考虑大样本量重新比对,调整修正参数。根据我们近一年的实践,效果良好。本方案也在此次申请 ISO15189 医学实验室认可考核中得到了专家的肯定。在此,与同行共享。

#### [参考文献]

- [1] NCCLS. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline-second edition[S]. EP9-A2,2002.
- [2] 张凤川,刘松坚,卿翠莲. NCCLS Ep9-2A 在仪器评价中的应用[J]. 第三军医大学学报,2003,25:359-362.
- [3] 张智慧,张海谱,谢晓民,张健. 干化学检测结果质量控制及影响因素分析[J]. 实用医技杂志,2004,11:2107-2108.
- [4] 杨萍. 干、湿化学法检测部分生化项目结果比较[J]. 蚌埠医学院学报,2006,31:83-84.
- [5] 罗忠勤,张才成,邹海虹,万腊根. 不同检测系统测定血清尿素和肌酐的可比性分析[J]. 江西医学检验,2006,24:517-518.
- [6] 刘斌剑,郑淑辉,胡俊,谭红,孙月庭. 不同检测系统生化指标测定结果的偏倚与可比性研究[J]. 中华医学杂志,2007,31:13-15.
- [7] 丛玉隆,冯仁丰,陈晓东. 临床实验室管理学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:111-114.
- [8] CLSI. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guide line second edition[S]. EP5-A2,2004.

[本文编辑] 孙岩