

## 2 台生化分析仪多项目测定结果比对分析和偏倚评估

叶竞妍<sup>1</sup>, 李勇传<sup>2</sup>, 程涌江<sup>1</sup> (1. 广州中医药大学第一附属医院检验科 510405; 2. 广州市红会医院检验科 510220)

**【摘要】 目的** 对 OLYMPUS AU5421 和 Beckman CX9 两种不同检测系统的多个项目进行方法比对和偏倚评估, 探讨同一医院不同检测系统间测定结果是否具有可比性。**方法** 依据美国国家临床实验室标准委员会 EP9-A2 文件要求, 每天收集 8 份不同浓度的新鲜患者血清, 分别用两种检测系统测定钾、钠、氯( $\text{Cl}^-$ )、葡萄糖、尿素氮及肌酐等 6 项生化指标, 连续测定 5 d, 记录测定结果, 计算相关系数和直线回归方程, 根据回归方程计算各指标在医学决定水平上的预期偏倚和预期偏倚的 95% 可信区间并判断偏倚是否可以接受。**结果**  $\text{Cl}^-$  的预期偏倚的 95% 可信区间大于 CLIA'88 允许误差范围的 1/4, 不可接受, 其余 5 个项目测定结果的预期偏倚均可以接受。**结论** 不同检测系统应定期对相同测定指标进行方法比对和偏倚评估, 以确保检测结果的可比性。

**【关键词】** EP9-A2; 方法比对; 偏倚评估

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.025 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)10-1203-03

**The comparative analysis and bias assessment of test results using two biochemical analyzers** YE Jing-yan<sup>1</sup>, LI Yong-chuan<sup>2</sup>, CHENG Yong-jiang<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangdong 510405, China; 2. Discipline of Clinical Laboratory, Guangzhou Medical College, Guangdong 510220, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the comparability of multiple projects detected by OLYMPUS AU5421 and Beckman CX9 detection systems in the same hospital by methodology comparing and bias assessing. **Methods** Based on the U. S. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) EP9-A2, 8 copies of different concentrations of fresh serum were collected, and then we tested 6 biochemical projects of  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , Glu, Bun, and Cr with two detection systems for 5 days, then we recorded the results and calculated correlation coefficient and linear regression equation. We calculated each indicator in the medical decision level of the expected bias and the expected bias of the 95% confidence interval and determined the bias according to the regression equation. **Results** The expected bias of the 95% confidence interval of  $\text{Cl}^-$  was larger than 1/4 of CLIA'88 permissible error range, and it was unacceptable. The expected bias of the remaining 5 projects could be accepted. **Conclusion** Methodology comparison and bias estimation of the same test items in different detection systems should be carried out regularly in order to ensure comparability of test results.

**【Key words】** EP9-A2; method comparison; bias estimation

目前, 各类全自动生化分析仪广泛应用于临床, 往往同一医院会采用不同的仪器、试剂和方法检测相同的项目, 以满足不同功能分区的需求。由不同的仪器、试剂、校准品及质控品所构成的检测系统其结果是不完全一致的, 但这样的结果势必影响到临床判断及对患者病情变化的监测。因此, 如何进行比对试验、如何评估不同检测系统检验结果的偏差, 以及如何判断不同检测系统结果的可比性, 是目前检验医学界关注和讨论的热点。本研究按照美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)的 EP9-A2 文件的要求<sup>[1]</sup>, 对不同检测系统测定的多个生化指标进行比对分析和偏倚评估, 探讨不同检测系统的结果是否具有可比性, 是否能被临床接受。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 检测系统的组成** 本实验根据不同的仪器、试剂、校准品、质控品分为两种检测系统: 检测系统 1(X) 为 OLYMPUS AU5421 全自动生化分析仪, 钾( $\text{K}^+$ )、钠( $\text{Na}$ )、氯( $\text{Cl}^-$ ) 使用奥林巴斯原装试剂及其配套校准品, 葡萄糖(Glu)、尿素氮(URE-

A) 使用上海科华公司的试剂, 肌酐(Cr) 使用日本第一化学株式会社的试剂, Bun、Cr、Glu 使用 Beckman 的校准品及 RANDOX 的质控品。检测系统 2(Y) 为 Beckman CX9 全自动生化分析仪, Beckman 原装试剂及配套校准品及 RANDOX 质控品。

**1.1.2 标本** 采集广州中医药大学第一附属医院门诊及住院患者当天无溶血、黄疸和脂浊等干扰的新鲜血清, 其浓度选择符合 EP9-A2 文件数据分布建议表 1a、1b 的要求。

#### 1.2 方法

**1.2.1 参比方法与实验方法** 因 OLYMPUS AU5421 生化分析仪构成的检测系统参加全国、全省室内质评成绩优秀, 室内质控日间 CV 均小于 1/3CLIA'88 允许误差, 故以其作为参比方法。Beckman CX9 生化分析仪所构成的检测系统作为实验方法。

**1.2.2 样本测定** 每天收集 8 份患者新鲜血清, 每份样本都用实验方法和参比方法进行双份测定。测定时先对实验样本排序, 每组样本按顺序 1~8 测定第 1 次, 再按顺序 8~1 测定第 2 次。对于同一样本, 应在 2 h 内用实验方法和参比方法完

成测定。连续 5 d, 共 40 份样本。

**1.2.3 方法内及方法间离群值检查** 按 EP9-A2 文件要求进行方法内及方法间离群值检查。如果发现超过 2.5% 的离群点, 则应调查是否存在干扰、人为错误或仪器故障。

**1.2.4 作图** 散点图 1: Y 轴为实验方法每样本双份测定的均值( $\bar{Y}_i$ ); X 轴为参比方法每样本双份测定的均值( $\bar{X}_i$ )。散点图 2: Y 轴为实验方法每样本双份测定值( $Y_{ij}$ ); X 轴为参比方法每样本双份测定的均值( $\bar{X}_i$ )。偏倚图 1: Y 轴为( $\bar{Y}_i - \bar{X}_i$ ); X 轴为( $\bar{Y}_i + \bar{X}_i$ ), 以直线  $X=0$  作为水平中线作图。偏倚图 2: Y 轴为  $Y_{ij} - (Y_{ij} + \bar{X}_i)$ ; X 轴为  $(\bar{Y}_i + \bar{X}_i)/2$ , 以直线  $X=0$  作为水平中线作图。

**1.2.5 参比方法(X)测定范围的检验** 参比方法(X)的测定范围是否合适, 可用相关系数( $r$ )来判断, 如  $r \geq 0.975$  (或  $r^2 \geq 0.95$ ), 则认为 X 的取值范围足够宽, 其测定误差对回归估计的影响可以忽略不计, 可用直线回归计算斜率( $b$ )和截距( $a$ ); 如  $r < 0.975$ , 则说明 X 精密度较差和(或)X 范围不够宽, 直线回归统计的  $b$  和  $a$  不可靠, 需改善方法的精密度后重新试验。

**1.2.6 计算线性回归方程** 实验方法  $Y = bX + a$ 。

**1.2.7 计算预期偏倚及其 95% 的可信区间** 计算所测项目在给定医学决定水平( $X_c$ )处的预期偏倚( $\hat{B}_c$ )及  $\hat{B}_c$  95% 的可信区间, 然后以 CLIA'88 规定的室间质量评价允许误差范围的 1/4 作为依据<sup>[1]</sup>, 判断两种检测系统结果偏倚是否可接受。

**1.3 统计学方法** 使用 Excel 2003 软件对实验检测数据进行分析处理。

**2 结 果**

**2.1 方法内及方法间的离群值**  $K^+$ 、 $Na^+$  均有 1 个方法内离群值, 未超过样本总数的 2.5%, 删除离群值, 重新测定一组替代离群数据。其余项目无方法内的离群值。两种方法间测定结果无离群点。

**2.2 作图** 散点图见图 1、2; 偏倚图见图 3、4(以 Glu 为例)。

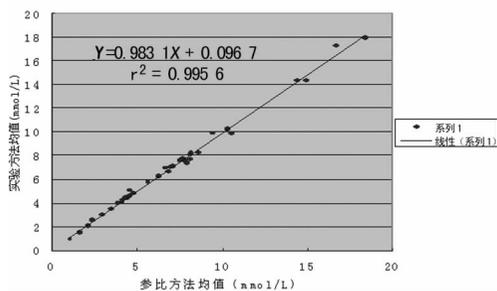


图 1 重复检测均值的散点图

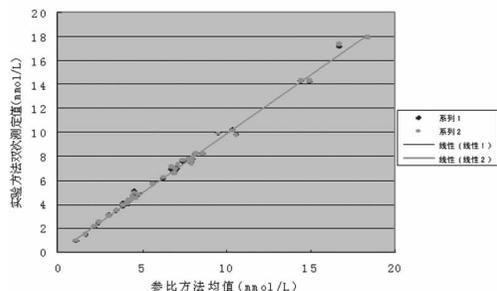


图 2 所有结果的散点图

**2.3 参比方法测定范围** 由表 1 可见, 本实验测定  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、UREA、Cr、Glu 的  $r$  均大于 0.975, 说明两种检测系统测定的物质浓度达到了足够的宽度, 分布范围合适。

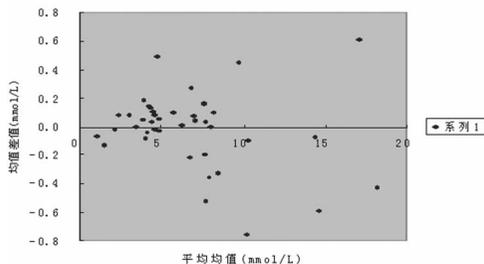


图 3 均值差异与两种方法的均值的偏倚图

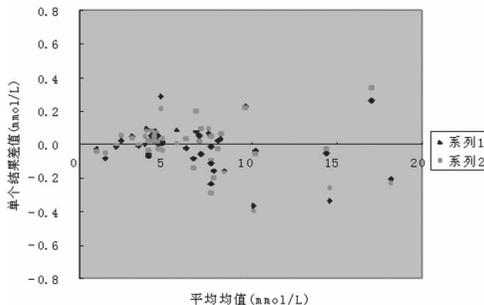


图 4 单个结果差值对两种方法的均值的偏倚图

**2.4 直线回归分析** 各项的截距( $a$ ), 斜率( $b$ )及线性回归方程见表 1。

表 1 各比对项目的相关系数和直线回归方程表

项目	$r$	$a$	$b$	$Y = bX + a$
$K^+$	0.997 5	-0.306 4	1.075 5	$Y = 1.075 5X - 0.306 4$
$Na^+$	0.986 9	11.00	0.920 6	$Y = 0.920 6X + 11.00$
$Cl^-$	0.984 3	3.944 1	0.988 0	$Y = 0.988 0X + 3.944 1$
UREA	0.999 4	-0.631 8	1.074 6	$Y = 1.074 6X - 0.631 8$
Cr	0.997 7	5.151 4	0.987 4	$Y = 0.987 4X + 5.151 4$
Glu	0.997 8	0.096 7	0.983 1	$Y = 0.983 1X + 0.096 7$

表 2 各比对项目及系数调后  $Cl^-$  在  $X_c$  上的预期偏倚及 95% 的可信区间

项目	$X_c$	$X_c \times$ CLIA'88/4	$\hat{B}_c$	$\hat{B}_c$ 95% 可信区间	
				下限	上限
$K^+$ (mmol/L)	3.0	0.13	-0.080	-0.110	-0.049
	6.0	0.13	0.147	0.111	0.182
$Na^+$ (mmol/L)	130	1.0	0.676	0.253	1.099
	150	1.0	-0.913	-1.424	-0.401
$Cl^-$ (mmol/L)	90	1.1	2.861	2.286	3.436
	110	1.4	2.620	2.096	3.144
UREA (mmol/L)	4.5	0.1	-0.296	-0.369	-0.224
Cr ( $\mu$ mol/L)	88.4	7.70	4.041	-2.550	10.633
	265.2	9.72	1.822	-3.581	7.224

**续表 2 各比对项目及系数调整后  $Cl^-$  在  $X_c$  上的预期偏倚及 95% 的可信区间**

项目	$X_c$	$X_c \times$ CLIA'88/4	$\hat{B}_c$	$\hat{B}_c$ 95% 可信区间	
				下限	上限
Glu(mmol/L)	2.78	0.083	0.050	-0.034	0.133
	6.99	0.175	-0.021	-0.080	0.038
	11.00	0.278	-0.089	-0.177	-0.002
$Cl^-$ (mmol/L)	90	1.1	-0.549	-0.987	-0.112
	(系数调整后)	110	1.4	-1.165	-0.770

**2.5** 在给定医学决定水平上的预期偏倚及可信区间 见表 2。由表 2 可见,  $K^+$ 、 $Na^+$ 、UREA、Cr、Glu 的预期偏倚符合 1/4 CLIA'88 规定的允许误差范围的标准,  $Cl^-$  在其医学决定水平上的偏倚未达到了 1/4 CLIA'88 的标准。系数调整后  $Cl^-$  在医学决定水平上的偏倚不可接受, 但其相关性良好 ( $r=0.9803$ ), 故可通过系数调整使两种检测系统的结果一致。在 Beckman CX9 上加上系数:  $b=0.9807$ ,  $a=-0.731$ 。系数调整后, 按照原方法重新测定 40 份标本, 检测的结果见表 2。

**3 讨 论**

**3.1** 检测系统是指完成一个检验项目所涉及的仪器、试剂、校准品、质控品、检验程序、保养计划等的组合<sup>[2]</sup>。当实验室有相同项目在两种或两种以上的检测系统上分析时, 应定期对其进行比对分析和偏倚评估, 以保证不同检测系统的测定结果具有可比性和连续性。广州中医药大学第一附属医院生化室有 2 台全自动生化分析仪, 其中 OLYMPUS AU5421 用于完成日常工作, 仪器较新, 工作状态良好, 日常工作精密度高, 参加全国、全省室间质评成绩优秀; Beckman CX9 主要用于处理夜班和急诊的标本。2 台仪器有相同的检测项目, 故以 OLYMPUS AU5421 作为参照, 对 2 台仪器所构成的检测系统进行方法比对和偏倚评估, 以保证其结果的一致性。

**3.2** EP9-A2(2002) 与 EP9-A(1995) 不同之处在于 EP9-A2 文件是计算预期偏倚  $\hat{B}_c$  95% 的可信区间, 并判断  $\hat{B}_c$  95% 的可信区间与可接受误差的关系, 替代了 EP9-A 文件中用相对偏倚(在  $X_c$  浓度上偏倚的百分比)来判断偏倚是否可接受。从  $\hat{B}_c$  95% 的可信区间的计算公式:

$$[\hat{B}_{c,low}, \hat{B}_{c,high}] = \hat{B}_c \pm 2Sy, x \sqrt{\frac{1}{2N} + \frac{(X_c - \bar{X})^2}{\sum \sum (X_{ij} - \bar{X})^2}}$$

可以看出, 可信区间范围分布的宽度与标准误( $Sy, x$ ) 的计算密切相关, 标准误是残差的标准差, 表示测定数据点与回归方程的离散程度, 一定程度上与两种系统测定该项目的标准差有关。由此可见, 新版文件  $\hat{B}_c$  95% 的可信区间的计算方法不仅涉及两种系统间的准确度, 同时两种系统各自的精密最后也影响到该区间的分布, 这样比 EP9-A 文件仅以相对偏倚来判断偏倚是否可以接受显得更为科学及合理。

**3.3** 由表 1 可见,  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、UREA、Cr、Glu 等项目的关系系数均大于 0.975, 说明两种检测系统测定的数据分布范围

合适, 用作回归统计的  $b$ 、 $a$  可靠, 可以用医学决定水平处的预期偏倚来评估方法间是否具有可比性。

**3.4** 由表 2 可见, 所检测的 6 个项目中,  $Cl^-$  的预期偏倚比较大, EP9-A2 规定, 根据最后的计算结果, 判断允许误差与 95% 可信区间的关系, 有以下 3 种情况: (1) 允许误差大于预期偏倚的可信区间上限, 表示有 97.5% 的概率两种系统得出的结果具有一致性, 偏倚可接受; (2) 预期偏倚的可信区间上限大于允许误差大于预期偏倚的可信区间下限, 偏倚可接受; (3) 允许误差小于预期偏倚的可信区间下限, 表示有 97.5% 的概率两种系统得出的结果不具一致性, 偏倚不可接受。所以  $K^+$ 、 $Na^+$ 、Glu、UREA 及 Cr 的预期偏倚均可接受, 测定结果可比性良好, 而  $Cl^-$  在 2 个医学决定水平处的预期偏倚不可接受, 需要做出调整。

**3.5**  $Cl^-$  在 2 台仪器上测试的相关性虽然好, 但由于 Beckman CX9 的定标点设置与 OLYMPUS AU5421 的不同, 前者是 3 点定标, 3 点浓度分别是 20、180、100 mmol/L, 而 OLYMPUS AU5421 是 2 点定标, 浓度分别是 85、120 mmol/L, 定标方式的不一导致二者的结果存在系统误差。为使结果一致, 以利于临床观察, 根据比对的  $a$  和  $b$  对 Beckman CX9 测定的结果添加相应的系数, 经系数调整后, 再次进行比对结果显示, 两种方法具有可比性, 允许误差大于 95% 的可信区间上限, 符合 1/4 CLIA'88 的标准, 结果可接受。

当实验室使用不同的检测系统测定相同项目时, 应定期对其检测结果进行比对和偏倚评估。如果偏倚不可以接受, 根据直线回归方程  $Y=bX+a$  的  $a$  和  $b$ , 在实验方法上添加相应的系数, 可以使不同检测系统结果具有可比性, 从而为临床提供稳定而可靠的诊断依据<sup>[3-6]</sup>。

**参考文献**

- [1] 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: 59-60.
- [2] 张秀明, 庄俊华, 徐宁, 等. 不同检测系统血清酶测定结果的偏差评估和可比性的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(4): 346-349.
- [3] 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]. 中华医学检验杂志, 2007, 30(9): 1001-1004.
- [4] 王丽, 牛璐璐, 权翠侠, 等. 组合生化检测系统实验结果偏倚评估[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(6): 425-426.
- [5] 房玉珠, 姚冬明, 顾红兵, 等. 3 种检测系统测定血清电解质的方法学对比与评估[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2008, 18(1): 73-76.
- [6] 张勤毅, 刘堂斌, 陈丽峰. 室间不同生化检测系统测定结果的比对及偏倚评估[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(2): 151-152.