

# 两台化学发光仪检测人生长激素的比对分析及偏倚评估

杨方华, 邓芳梅, 孙丽芳(广东省深圳市儿童医院检验科 518026)

**【摘要】** 目的 对 Immulite 1000 化学发光仪和 DXI 800 化学发光仪两种不同检测系统检测人生长激素(hGH)进行方法比对及偏倚评估,探讨不同检测系统间测定结果是否具有可比性。**方法** 依据美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP9-A2 文件要求,每天至少收集 8 份不同浓度的新鲜血清,分别用两种检测系统测定 hGH,连续测定至少 5 d,每个标本均按正反序重复测定,记录测定结果,检查离群点,目测线性及数据分布,计算相关系数和直线回归方程,根据回归方程计算 hGH 在临界值处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** 两台仪器检测 hGH 的相关系数  $r=0.999$ ,均值差异呈负偏倚,但这种偏差均在允许的误差范围内,临床均可接受。**结论** 同一项目在不同检测系统检测时应进行方法比对和偏倚评估,以确保检测结果的可靠性和连续性。

**【关键词】** 生长激素; 方法比对; 偏倚评估

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.21.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)21-2807-02

**Comparative analysis and bias assessment of detecting results of human growth hormone using two chemiluminescence apparatus** YANG Fang-hua, DENG Fang-mei, SUN Li-fang (Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the comparability of human growth hormone(hGH) detected by chemiluminescence apparatus of SIEMENS Immulite 1000 and Beckman Coulter DXI 800 detection systems, through methodology comparing and bias assessing. **Methods** According to Clinic and Laboratory Standard Institute(CLSI) EP9-A2 document, at least 8 copies of different concentrations of fresh serum were collected everyday, then we tested hGH with two detection systems for at least 5 days continuously. Every sample was detected repeatedly with obverse and reverse sequence, then we recorded the results, checked outlier, observed linearity and data distribute, and calculated correlation coefficient and linear regression equation. According to the regression equation, we calculated hGH in the critical value of the expected bias and the expected bias of the 95% confidence interval, and determined the bias accepted or not. **Results** The correlation coefficient( $r$ ) of two detection systems in hGH was 0.999, and the difference of mean results was negative bias. The bias was in the permissible error range, and it was acceptable. **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 and continuity of test results.

**【Key words】** grow hormone; method comparison; bias estimation

临床实验室在引进新的检验方法或用一种方法替代另一种方法时,为保证检测结果的连续性,通常要进行方法学比对和偏差分析,以分析不同检验方法在测定同一项目时其实验结果的一致程度和差异大小<sup>[1]</sup>。按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)制定的 EP9-A2 文件《用患者标本进行方法比对及偏倚评估:批准指南-第 2 版》的要求,作者对西门子 Immulite 1000 化学发光仪和贝克曼 DXI 800 化学发光仪检测人生长激素(hGH)的结果进行比对分析及偏倚评估,现报道如下。

## 1 材料与方

**1.1 标本来源** 按照 EP9-A2 文件要求采集本院门诊及住院患者当天无溶血、黄疸及脂浊等干扰的新鲜血清,每天至少 8 份,连续收集 5 d 以上,共检测至少 40 份标本,hGH 浓度范围应尽可能覆盖其分析测量范围(0.002~35 ng/mL),且参考值范围以外的标本应尽可能在 50% 以上。

**1.2 检测系统组成** 试验根据不同的仪器、试剂、校准品分为两个检测系统:对比检测系统(比较方法, X)为西门子 Immulite 1000 化学发光仪和 hGH 原装试剂及配套校准品,待评检测系统(实验方法, Y)为贝克曼 DXI 800 化学发光仪及 hGH 原装试剂和配套校准品,两个检测系统的 hGH 质控品均采用

美国 Bio·Rad 公司生产的 Lyphochek 免疫分析质控液。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 标本测定** 每次分析前对仪器进行常规维护保养和日常质量控制,质控在控时再进行血清标本测定。每份标本都用比较方法(X)和实验方法(Y)各自进行双份测定,标本排列依正序 1~8 和反序 8~1 测定,以减少交叉污染及偏倚对重复测定标本平均值的影响,顺序中的浓度应尽可能随机排列。同一标本在 2 h 内完成测定。

**1.3.2 标本离群值检查** 严格按照 EP9-A2 文件要求进行方法内及方法间离群值检查。每组数据中被删除的离群值不能超过 2.5%,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。

**1.3.3 数据作图** 散点图 1: Y 轴为实验方法双份测定的均值( $\bar{Y}_i$ ), X 轴为比较方法双份测定的均值( $\bar{X}_i$ );散点图 2: Y 轴为实验方法所有测定值( $Y_{ij}$ ), X 轴为比较方法双份测定的均值( $\bar{X}_i$ );偏倚图 1: Y 轴为  $(\bar{Y}_i - \bar{X}_i)$ , X 轴为  $(\bar{Y}_i + \bar{X}_i)/2$ ;偏倚图 2: Y 轴为  $Y_{ij} - (Y_{ij} + \bar{X}_i)/2$ , X 轴为  $(\bar{Y}_i + \bar{X}_i)/2$ 。

**1.3.4 X 分布范围的检验** 用实验方法(Y)与比较方法(X)的相关系数( $r$ )粗略估计 X 的分布范围是否合适,如  $r \geq 0.975$

(或  $r^2 \geq 0.95$ ) 则认为 X 分布范围合适, 其测定误差对回归估计的影响可以忽略不计, 直线回归统计的斜率和截距可靠。

1.3.5 计算线性回归方程 实验方法  $Y = bX + a$ 。

1.3.6 计算预期偏倚及其 95% 的可信区间 计算 hGH 在厂家声明的参考值上下限、检测限及医学决定水平处的预期偏倚 (Bc) 及 Bc 的 95% 的可信区间, 以澳大利亚内分泌项目室内质评允许误差<sup>[2]</sup>的 1/2 (即靶值  $\pm 10\%$ ) 作为依据, 判断两种检测系统结果偏倚是否可接受。

1.4 统计学处理 使用 SPSS13.0 软件进行分析处理, 两方法均值 (以  $\bar{x} \pm s$  表示) 比较采用配对  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 方法内及方法间离群点检查 方法内离群点控制限  $4\overline{DX}$ 、 $4\overline{DY}$ 、 $4\overline{DX'}$ 、 $4\overline{DY'}$  分别为 1.448、1.052、0.128、0.104, 无方法内离群点; 方法间离群点控制限  $4E$ 、 $4E'$  分别为 2.512、0.28, 两种方法间测定结果无离群点。

2.2 数据作图 由图 1、2 可见, 两种方法检测结果无明显离群点, 目测线性良好, 数据分布均匀; 偏差图, 由图 3、4 可见, 两种方法差值结果偏于中心线一侧, 呈明显的负偏倚。

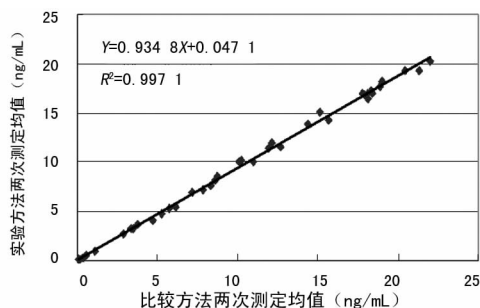


图 1 均值散点图

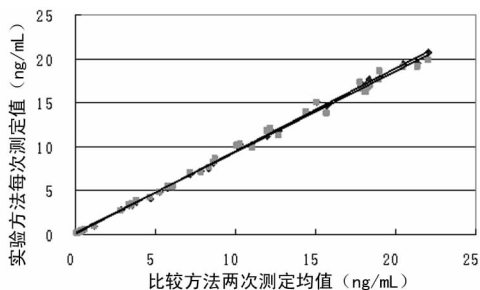


图 2 所有结果的散点图

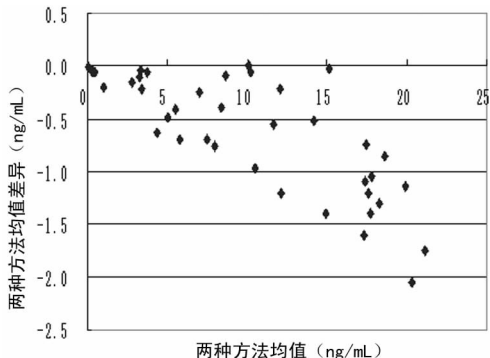


图 3 均值差异与两种方法均值的偏差图

2.3 比较方法(X)取值范围检验 根据 EP9-A2 文件, 计算两种方法的相关系数  $r = 0.999$ , 大于文件要求的  $r \geq 0.975$ , 说明两种检测系统测定 rGH 浓度达到了足够的宽度, 分布范围合适。

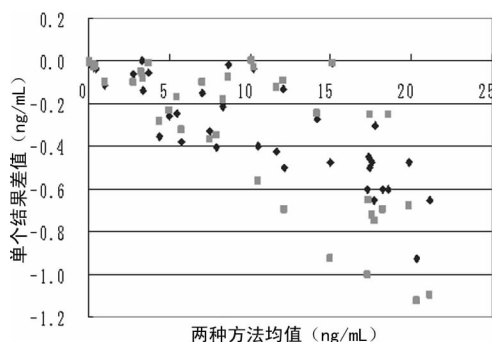


图 4 单个结果差值与两种方法均值偏差图

2.4 直线回归分析 按照文件要求, 计算截距 (a) = 0.047 1, 斜率 (b) = 0.934 8, 直线回归方程为  $Y = 0.934 8X + 0.047 1$ 。

2.5 Bc 及其 95% 的可信区间 由表 1 可见, hGH 的 Bc 符合澳大利亚内分泌项目室内质评允许误差的 1/2 的标准 (可接受偏倚大于 Bc 的 95% 可信区间下限), 实验结果均在临床可接受的范围内。

表 1 hGH 的 Bc 及其 95% 的可信区间

临界值 (ng/mL)	可接受偏倚 ( $\pm 10\%$ )	Bc	Bc 的 95% 可信区间	
			下限	上限
0.003	0.000 3	0.046 9	-0.114 2	0.208 0
3.607	0.360 7	-0.188 0	-0.312 9	-0.063 1
10.00	1.000 0	-0.604 9	-0.695 6	-0.514 2
35.00	3.500 0	-2.234 9	-2.574 0	-1.895 8

2.6 两方法均值比较结果 比较方法检测结果为  $(10.135 \pm 6.988)$  ng/mL, 实验方法为  $(9.522 \pm 6.541)$  ng/mL, 经配对  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 实验方法明显低于比较方法。

3 讨 论

同一项目由不同的检测系统检测其结果是不完全一致的, 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, 不同检测系统检测同一项目结果是否具有可比性, 检验科应进行临床可接受性能的评价。本科一直采用西门子 Immulite 1000 化学发光仪检测 hGH, 现拟用贝克曼 DXI 800 化学发光仪替代检测, 因此, 将 Immulite 1000 化学发光仪设为比较方法, DXI 800 化学发光仪设为待评 (实验) 方法, 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。

CLSI 制定的 EP9-A2 文件是专门供两个临床方法间的偏倚评估及采用一分为二的患者标本和资料数据的方法学比较实验设计, 它叙述了测定两种方法之间相对偏倚的程序, 也叙述了采用一分为二的患者标本设计方法比对试验时所需要考虑的因素。与 EP9-A 文件相比, EP9-A 文件以 SE% (相对偏倚) 作为接受性判断指标, EP9-A2 文件以 Bc 的 95% 可信区间作为判断指标, 其不仅涉及两种系统间的准确度, 同时两种系统各自的精密度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<sup>[3-4]</sup>。

按 EP9-A2 文件要求, 将 Bc 的 95% 可信区间与医学决定水平点 Xc 处的允许误差的限值相比较以判断偏倚是否可接受。然而, hGH 在个体内和个体间的生物学 (下转第 2810 页)

肤感染坏死等。患者术后 1 个月的膝关节活动度为  $90^{\circ} \sim 130^{\circ}$ , 平均  $(122.25 \pm 11.55)^{\circ}$ , 较术前的平均  $(45.27 \pm 10.56)^{\circ}$  增加  $77^{\circ}$ , 末次随访膝关节活动度为  $95^{\circ} \sim 135^{\circ}$ 。本次研究结果显示, 膝关节屈曲程度在术后 1 月和末次随访时均优于术前 ( $P < 0.05$ ), 末次随访膝关节屈曲程度优于术后 1 个月 ( $P < 0.05$ ), 差异均有统计学意义。

### 3 讨 论

膝关节僵直是膝关节和周围组织损伤或者手术后产生的严重并发症, 大多数患者是由于早期缺乏及时有效的康复训练, 使膝关节内外粘连造成的<sup>[9]</sup>。髌上囊、髌骨关节、胫骨关节粘连和关节囊挛缩是膝关节僵直的关节内原因, 股中间肌粘连及关节周围肌肉、韧带挛缩是膝关节僵直的关节外原因<sup>[10-12]</sup>。过去常规切开手术松解取得了满意效果, 但不足之处是其手术创伤大, 并发症发生率高, 通常会导手术失败。本次研究对 19 例膝关节僵直的患者采用小切口结合关节镜松解术进行治疗, 临床效果满意。随着关节镜技术的广泛应用, 为膝关节僵直的微创治疗提供了重要保障, 可有效地对关节内粘连进行松解, 同时对关节外粘连采用联合髌骨上小切口进行松解, 提高了手术治疗效果, 并且降低了并发症的发生率。

### 参考文献

- [1] 徐卫国, 从先锐, 于风珍, 等. 关节镜辅助下松解治疗膝关节僵硬[J]. 临床骨科杂志, 2009, 12(5): 527-528.
- [2] 张启光, 王友强, 王年芳. 小切口松解治疗伸直型膝关节僵直[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(3): 378-379.
- [3] 蔡春元, 杨国敬, 张雷, 等. 关节镜辅助下小切口松解治疗

膝关节伸直型僵直[J]. 中医正骨, 2008, 20(5): 44-45.

- [4] 王振虎, 郭连江, 李天旺, 等. 关节镜及小切口联合松解治疗膝关节僵直的临床研究[J]. 中华关节外科杂志, 2012, 6(3): 399-402.
- [5] 张长青, 邱国良, 霍丽丽. 关节镜结合小切口微创伸膝装置松解术治疗膝关节僵直[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2009, 24(6): 563-564.
- [6] 李庆, 温殿学, 李作洪, 等. 关节镜结合小切口治疗膝关节僵直 36 例[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(5): 69-70.
- [7] 张利众, 马丽艳, 陈德生, 等. 关节镜下松解治疗膝关节僵直探讨[J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(1): 81-82.
- [8] 李百川, 张明, 石丹, 等. 关节镜下微创治疗膝关节僵直 31 例[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(4): 615-616.
- [9] 年芳, 王信能, 孙晋客, 等. 微创技术松解治疗创伤性伸直型膝关节僵直[J]. 中医正骨, 2008, 20(12): 37-38.
- [10] 周保军, 胡开泰, 魏玉峰, 等. 膝关节纤维性僵直关节镜下松解的临床疗效[J]. 临床骨科杂志, 2010, 13(3): 286-288.
- [11] 梁军, 王于斌, 卢亮宇. 小切口辅助关节镜下松解术对膝关节伸直型僵直的疗效分析[J]. 同济大学学报, 2010, 31(6): 41-45.
- [12] 曹军社, 侯凯, 岳伟. 小切口结合关节镜松解治疗膝关节僵直[J]. 中国骨伤, 2011, 24(9): 747-749.

(收稿日期: 2013-04-11 修回日期: 2013-07-12)

(上接第 2808 页)

变异很大, 其医学决定水平也没有文献专门报道。目前, 国内外大多将  $10 \text{ ng/mL}$  作为生长激素缺乏症(GHD)的诊断阈值, hGH 刺激实验的 hGH 峰值低于  $10 \text{ ng/mL}$  才能确诊为 GHD<sup>[5]</sup>, 因此将  $10 \text{ ng/mL}$  作为 hGH 医学决定水平点, 另外, 选取厂家说明书声明的参考值上下限及其检测上限也作为临界点进行比较。目前国际上也没有 hGH 临床可接受性能的统一判断标准, 制定允许总误差的常见方法<sup>[6]</sup>: (1) 根据生物学变异制定的标准; (2) 以室内质量评价的准则作为分析质量要求, 如美国临床实验室改进修正案'88(CLIA'88)或澳大利亚室内质评标准。本文选择澳大利亚内分泌项目室内质评允许误差的  $1/2$  (即靶值  $\pm 10\%$ ) 作为判断标准, 由表 1 可见, hGH 的预期偏倚符合澳大利亚内分泌项目室内质评允许总误差的  $1/2$  的标准, 两方法结果的偏倚均在临床可接受的范围内。

由偏差图 3、4 可见, 两方法结果的差异呈负偏倚, Immulite 1000 化学发光仪检测 hGH 结果普遍高于 DXI 800 化学发光仪, 两法检测结果均值配对  $t$  检验显示差异有统计学意义。但  $t$  检验是两组数据的均值比较, 只能说明在均值处存在偏倚, 并不能说明其他分析浓度处的比较情况。 $t$  是系统误差和随机误差的比值,  $t > t_{0.05}$  表明系统误差或者方法间的差异明显大于随机误差, 即提示了系统误差的存在<sup>[7]</sup>。因此, 不能仅仅通过两种方法均值配对  $t$  检验结果来判断偏倚的可接受性。本文两种方法结果差异呈负偏倚, 说明两种方法间存在系统误差, 这与两种方法采用不同的检测原理有关, 两种方法虽均采用碱性磷酸酶为标记物, 但 Immulite 1000 化学发光仪采用聚苯乙烯包被珠和离心分离技术, DXI 800 化学发光仪采用磁性

微粒子为载体和磁性分离技术, 造成两种方法检测结果的偏差, 不过这种偏差均在允许的误差范围内, 临床均可接受, 两种方法结果的偏差可通过系数调整或建立各自的参考值范围的方式以保证检验结果的连续性和可比性。

### 参考文献

- [1] 申子瑜, 李萍. 临床实验室管理学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 147-149.
- [2] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 104-106.
- [3] 叶竟妍, 李勇传, 程涌江. 2 台生化分析仪多项目测定结果比对分析和偏倚评估[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(10): 1203-1205.
- [4] 李再忠, 杨胜利, 田海华, 等. 不同检测系统 20 项生化检验结果的比对分析和偏倚评估[J]. 现代实用医学, 2012, 24(8): 874-875.
- [5] 魏虹, 梁雁, 王慕逊. 矮小儿童的生长激素-胰岛素样生长因子轴功能的检查[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(2): 99-103.
- [6] 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: 78-81.
- [7] 何春容, 黄杰, 黄潇苇, 等. 不同仪器检测血清 NSE 和 CYFRA21-1 的可比性分析[J]. 四川生理科学杂志, 2012, 34(1): 8-11.

(收稿日期: 2013-04-09 修回日期: 2013-06-15)