

医学检验所多点实验室间生化分析的比对研究^{*}

钱建平[△], 蒋廷旺, 熊怀民(江苏省常熟市医学检验所 215500)

【摘要】 目的 通过对检验所本部及三家医院检验科不同检测系统前后两次测定结果的比对分析和偏倚评估,探讨各检测系统之间检测结果是否具有可比性,为检验结果互认提供基础依据。**方法** 按照美国临床与实验室标准协会(NCCLS)的用患者标本进行方法比对及偏倚评估批准指南(第2版,EP9-A2)要求,以检测系统(X);SIE-MENS ADVIA 2400 生化分析仪,日本一化试剂,朗道校准品和朗道质控品作为目标检测系统。另三家医院的检测系统 Y2、Y3、Y4 作为比较检测系统,三个比较检测系统均为奥林巴斯 2700 全自动生化仪。在各自系统中通过检测患者新鲜血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)来计算比较检测系统和目标检测系统之间的相对偏差(%SE),以美国临床实验室修正规(CLIA'88)规定的室内质量评价允许误差范围的 1/2 为标准,判断各检测系统间测定结果的临床可接受性。**结果** 两次检测不同系统间检测结果均显著相关($r^2 > 0.95$),第一次比对结果中比较检测系统与目标检测系统存在明显的偏差,且检测结果仅部分处于临床可接受水平(检测系统 Y2、Y3 呈 LDH,CK 可接受性能评价通过;检测系统 Y4 仅 LDH 可接受性能评价通过)。通过采取统一系统参数、试剂品牌、校准品批号、质控品批号等措施,第二次比对结果均处于临床可接受水平(检测系统 Y2、Y3、Y4 可接受性能评价均通过)。**结论** 通过不同生化仪器之间的比对确保了常熟地区不同实验室生化检验结果间的可比性,也为其他地区开展检验结果互认提供了借鉴经验。

【关键词】 医学检验; 生化分析; 结果互认; 比对研究

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)18-2578-03

不同检验系统的灵敏度、准确性等存在差异,导致不同检测系统测定结果间的可比性较差,患者在各个医院间经常需要重复检验,给患者、医院均造成了财力和物力的浪费。基于该现实情况,实现院间检验结果互认非常必要。常熟市医学检验所是国内首家采用区域内集约化管理模式的公立医学检验所,实现了检验质量一体化管理,检验结果同城互认,促进了医疗卫生资源的合理配置。检验所包括本部实验室和三家市立医院检验科,而检验所本部与各医院检验科的全自动生化分析仪型号各不相同。为了确保质量管理的一致性和结果的同城互认,本所根据实验室认可标准 ISO/IEC17025^[1] 和 ISO/15189^[2] 中相关标准要求,同时参照美国临床实验室修正规(CLIA'88)和 EP9-A2^[3] 文件中有关质量评估的要求,利用临床常见的检验标本对常熟地区不同实验室生化项目的检测结果进行比对分析和偏倚评估,为实现不同检测系统间检验结果的可比性提供依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 目标检测系统 1(X);SIEMENS ADVIA 2400 生化分析仪,日本一化试剂,朗道校准品和朗道质控品作为目标检测系统。检测系统 Y2、Y3、Y4 为奥林巴斯 2700 作为比较检测系统。第一次比对试剂厂家统一,相应校准品批号、质控品批号没统一。第二次检测中以上各个项目均统一且批号相同。

1.2 标本来源 本研究涉及的外周血标本来自 2013 年 2 月至 2013 年 3 月常熟市第一人民医院检验科收治的住院患者。参照美国临床与实验室标准协会(NCCLS)EP9-A2 中有关标本制备要求,共获得血清标本 40 份。排除溶血、黄疸标本。

1.3 方法

1.3.1 仪器校准与质量保证 要求参与实验的 3 个检验科均按照标准的标准作业程序(SOP)对每台仪器进行日常维护保养。在检验前用朗道多项生化校准品在各检测系统上校标,确保各个参数均在正常质控范围内。精密度评价:分别计算两种生化分析系统各个项目的中值和高值的平均值和标准差,然后计算其变异系数(CV)。四台全自动生化分析仪 4 个项目的精密度评价标准:批内精密度 $CV\% < 1/4CLIA'88$ 和日间精密度 $CV\% < 1/3CLIA'88$ 。

1.3.2 参考仪器的确定 SIEMENS ADVIA 2400 全自动生化分析仪,通过卫生部室间质评成绩优秀,同时由于该检测系统为可溯源检测系统,故本次研究中均以此作为目标检测系统。

1.3.3 标本测定 将同一血清样品中分装出的 2 份样品分别编号 1~8 号,测定时顺向反向各测定 1 次(即第一次按 1→8 号顺序测定,第二次按 8→1 号顺序测定)。连续 5 d 测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)。所有标本在各检测系统上的测定均在 2 h 内完毕。第一次比对试剂厂家统一,相应校准品批号、质控品批号没统一;第二次检测中以上各个项目均统一且批号相同。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel2003,SPSS19.1 软件进行数据处理及统计学分析。数据筛查方法均按照美国临床与实验室标准协会的用患者标本进行方法比对及偏倚评估批准指南(第2版,EP9-A2)中的相关要求,通过计算每个标本重复测定值间的均值、差值,所有结果中以超过均值的 4 倍

^{*} 基金项目:江苏省常熟市科技发展计划项目(CS201113)。

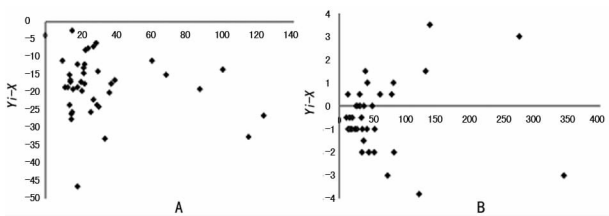
[△] 通讯作者, E-mail:qianjianping@sina.cn。

的结果作为离群值,绘制散点图后进行组间离群值检查。通过目标检测系统测定检测范围 X 值的分布是否可适用于相关系数(r)粗略估计,若 $r \geq 0.975$ 或 $r^2 > 0.95$,则认为 X 范围合适,同时说明通过该直线得出的斜率和截距可靠;若 $r < 0.975$,则说明实验方法的精密度较差或 X 的范围不适用于 r 值的估计,需重新进行试验或通过方法学改善精密度。将 CLIA'88 中给定的 3 个医学决定水平浓度 $X_c^{[4]}$ 代入回归方程,得到相应的 Y 值,则系统误差 $SE = |Y - X_c|$ 、相对偏差%SE = $(SE/X_c) \times 100\%$ 。若检验结果达到 CLIA'88 中规定的允许总误差(TEa)的 1/2 则认为临床可接受。

2 结 果

2.1 离群值判断 两次比对分析结果,针对不同检测系统,每种测定以 $Y_i - X$ 与相对应的 X 作偏差图判断离群值。尽管结果发现各仪器两次测定结果的均值均无离群值出现,但是第一次的偏差明显较大,且偏差均为负值,经原因分析统一比对条件后,第二次比对结果偏差显著减小,且均匀分布于横坐标两侧。以检测系统 Y3 的 ALT 检测结果为例作偏差图。见图 1。

2.2 相关性分析结果 新鲜血清标本按既定方法进行两次检测,以 X 系统的结果为基准对 Y2、Y3、Y4 的结果进行相关性回归分析。结果发现 Y2、Y3、Y4 的检测结果与 X 检测结果间的 r 值均大于 0.975。以 Y3 第一次比对 ALT 为例,结果显示相关性良好。见图 2。



注:A 为第一次比对;B 为第二次比对。

图 1 Y3 系统对 X 系统 ALT 检验的偏差图

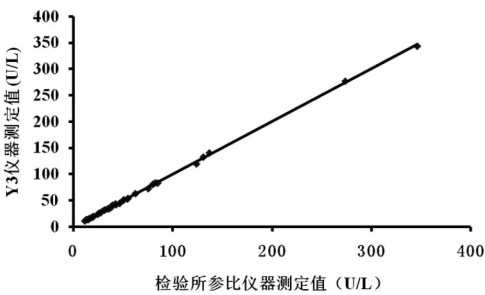


图 2 Y3 系统对 X 系统相关性回归分析图

2.3 临床可接受性分析结果 根据检验实际情况取 X_c 值为 20、60、300,按照既定方法计算 SE 和 %SE,对 Y2、Y3、Y4 临床可接受性进行两次评价。见表 1、表 2。

表 1 第一次比对各系统可接受性能评价

项目	1/2CLIA'88 TEa(%)	Xc	Y2			Y3			Y4		
			Yc	SE	%SE	Yc	SE	%SE	Yc	SE	%SE
ALT	10	20	22.34	2.34	11.70*	5.12	14.88	74.40*	24.81	4.81	24.05*
	10	60	60.47	0.47	0.78	40.59	19.41	32.35*	62.53	2.53	4.22
	10	300	289.27	10.73	3.57	253.43	46.57	15.52*	288.87	11.13	3.71
AST	10	20	21.12	1.12	5.60	15.01	4.99	24.95*	27.86	7.86	39.30*
	10	60	70.67	10.67	17.78*	60.43	0.43	0.72	60.97	0.97	1.62
	10	300	368.01	68.01	22.67*	332.92	32.92	10.97*	259.62	40.38	13.46*
CK	15	100	98.93	1.07	1.07	99.24	0.76	0.76	86.14	13.86	13.86*
	15	240	223.11	16.89	7.04	239.84	0.16	0.07	201.32	38.68	16.12*
	15	1 800	1 606.83	193.17	10.73	1 806.55	6.55	0.36	1 484.73	315.27	17.52*
LDH	10	150	159.12	9.12	6.08	149.26	0.74	0.49	162.47	12.47	8.31
	10	300	316.47	16.47	5.49	297.70	2.30	0.77	320.10	20.10	6.70
	10	500	526.27	26.27	5.25	495.62	4.38	0.88	530.28	30.28	6.06

注:* 表示可接受性能评价 %SE>1/2CLIA'88TEa。

表 2 第二次比对各系统可接受性能评价

项目	1/2CLIA'88 TEa(%)	Xc	Y2			Y3			Y4		
			Yc	SE	%SE	Yc	SE	%SE	Yc	SE	%SE
ALT	10	20	19.63	0.37	1.85	19.40	0.60	3.00	18.72	1.28	6.40
	10	60	57.98	2.02	3.37	59.46	0.54	0.90	54.78	5.22	8.70
	10	300	288.09	11.91	3.97	299.85	0.15	0.05	271.12	28.88	9.63
AST	10	20	20.80	0.80	4.00	20.18	0.18	0.90	19.86	0.14	0.70
	10	60	62.66	2.66	4.43	62.99	2.99	4.98	59.89	0.11	0.18

续表 2 第二次比对各系统可接受性能评价

项目	1/2CLIA'88 TEa(%)	Xc	Y2			Y3			Y4		
			Yc	SE	%SE	Yc	SE	%SE	Yc	SE	%SE
CK	10	300	313.80	13.80	4.60	319.86	19.86	6.62	300.06	0.06	0.02
	15	100	103.56	3.56	3.56	100.40	0.40	0.40	101.64	1.64	1.64
	15	240	246.31	6.31	2.63	237.18	2.82	1.18	247.64	7.64	3.18
LDH	15	1 800	1 638.88	36.88	2.05	1 761.30	38.70	2.15	1 874.40	74.40	4.13
	10	150	156.93	6.93	4.62	152.52	2.50	1.68	143.48	6.52	4.34
	10	300	320.26	20.26	6.75	301.88	1.88	0.63	282.61	7.39	2.46
	10	500	524.70	24.70	4.94	501.02	1.02	0.20	481.45	18.55	3.71

3 讨 论

本次研究共涉及 4 套检测系统,其中检测系统 X 性能稳定,定期校准,每日质控在控,因此具有较好的量值传递性能,在常规检测中测定结果重复性最佳,测定结果最为可靠,故在此次研究中用作目标检测系统。相关与回归分析表明,目标检测系统与比较检测系统间的 *r* 均大于 0.975,说明 X 的分布范围合适,各个比较系统的误差均在标准要求范围内。

第一次比对结果显示,各个系统的检测项目的可接受性仅 LDH 都通过,检测系统 Y2 和检测系统 Y3 的 CK 通过。分析原因如下:(1)各个系统的生化仪器虽然为同一品牌同一型号,但是各自设置的项目参数并不统一;(2)各个检测系统使用的校准品批号不统一;(3)所使用的质控品批号不统一。针对上述原因,本研究将 4 个检测系统的参数,试剂、校准品、质控品的厂家及批号均统一后,进行第二次比对,结果显示可接受性能评价 %SE<1/2 CLIA'88TEa,与目标检测系统 X 具有可比性。结果与同室不同生化检测系统结果的比对和偏移评估一致^[5]。校准品值的不同,对系统进行校准以后,其测定的值存在一定的偏差。因此,笔者认为通过认真细致的比对结果,找出异化因素,增加了在实际工作中结果互认的可操作性,在实际操作中也取得了良好的反馈,本研究为本地区的检验结果的同城互认奠定了基础,也可为其他地区开展互认工作提供经验。肖华勇等^[6]采用 EP-9A2 文件对检验科日立 7600-020 和 7600-010 两个检测系统的三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白进行比对发现:高密度脂蛋白和低密度脂蛋白预期偏倚 95%置信区间大于 CLIA'88 允许的误差范围的 1/2,结果不可接受,而其他两项则可以接受。其分析的原因是 7600-020 检测脂蛋白方法为直接法,而 7600-010 为清除法,两者方法学不同导致比对不能通过。根据 EP-9A2 的要求,不同方法学的相同检验项目不适宜进行直接比对,需要进行相关的转换和系数调整后再行比对^[7]。因此,本研究在比对之前已经排除了不同方法学之间的比对。

以往关于不同检测系统间的比对研究主要有以下两个特点:(1)在同一实验室内进行,很少有多点实验室;(2)仅论述比对通过的情况,而根据 EP9-A2 文件进行的比对一般很难一次通过,但是却很少有文献对未通过的比对进行原因分析^[8-10]。首先,本研究的研究重点是分析第一次比对不通过所产生的原因,并对可能的影响因素逐个修正和排除,最终使得二次比对顺利通过。在此过程中不仅仅是使比对通过,更重要的是通过

比对发现了原本一直存在的实验室质量体系中的漏洞,而且在讨论的过程中,技术人员学习到了很多质量控制方面的知识。其次,当初成立检验所的初衷是实现检验结果同城互认,但是多点实验室间比对不能通过则谈不上结果互认,本市首次在常熟成立公立医学检验所,并完成多点实验室间不同检测系统的比对分析,充分奠定了检验结果同城互认的基础。

参考文献

[1] International Organization for Standardization. ISO/IE17025 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories[S]. Geneva,Swiss;ISO,2005.

[2] 魏吴,丛玉隆.医学实验室质量管理与认可指南[M].北京:中国计量出版社,2004.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples(second edition)[S]. Wayne,PA,USA; NCCLS,2002.

[4] 张秀明.临床生物化学检验质量管理与标准操作程序[M].北京:人民军医出版社,2010.

[5] 梁瑞莲,周远青,谢丽明,等.同室不同生化检测系统测定结果的比对和偏倚评估[J].检验医学与临床,2009,6(14):1159-1121.

[6] 肖华勇,聂斌.不同生化分析仪测定结果比对及偏倚评估[J].国际检验医学杂志,2012,33(8):912-913.

[7] 张韶斌,陈斯亮,罗莞超.干湿生化分析仪部分检测项目检测结果的比对分析和偏倚评估[J].临床医学工程,2012,19(3):325-327.

[8] 祝辉,张汾,秦娜.2台全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶的比对分析[J].检验医学与临床,2012,9(12):1503-1504.

[9] 张莹莹,陶青松,浦春,等.不同检测系统 15 项常规生化检测结果比对和偏倚评估[J].检验医学与临床.2012,9(8):1402-1403.

[10] 吕慧,赖占峰,李海炜,等.血尿素氮、肌酐及尿酸在两台生化分析系统的比对和偏倚评估[J].中华检验医学杂志,2012,35(6):550-553.