

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 24. 004

瑞莱 TZ-301 型仪器对降钙素原检测能力的临床评价^{*}

解宏杰^{1,2},程歆琦¹,杨启文^{1△},徐英春¹

(1. 中国医学科学院北京协和医院检验科,北京 100730;2. 北京市羊坊店医院检验科 100038)

摘 要:目的 通过与 VIDAS30 型仪器比较,评估瑞莱 TZ-301 型仪器检测降钙素原(PCT)的性能。方法 收集自 2016 年 5—11 月北京协和医院门诊及住院患者血清标本共 305 例,其中 4 例用于精密度分析,40 例用于正确度分析,261 例用于相关性、医学决定水平处的偏倚、检测能力及区间一致性分析。结果 精密度的 5.9%~9.9%;正确度百分偏倚为-3.20~-0.01;总体数据相关系数为 0.982,斜率为 0.866,截距为-0.039,医学决定水平处的预期偏倚为-1.38~0.05;受试者工作特征曲线下面积为 0.825,区间数据敏感度为 72.7%~87.7%、特异度为 88.6%~100.0%。261 例标本中共有 52 个区间分类不一致的标本,其中正偏倚 12 个,负偏倚 40 个,主要集中于 0.05~0.50 及 0.50~2.00 区间。结论 瑞莱 TZ-301 型仪器检测 PCT 与 VIDAS30 型仪器有较好的相关性,各检测区间特异度较高,区间分类不一致的标本主要以负偏倚为主。

关键词:降钙素原; 脓毒血症; 细菌感染; 检测能力

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)24-3656-04

Evaluation of ReLIA TZ-301 in Procalcitonin detection^{*}

XIE Hongjie^{1,2},CHENG Xinqi¹,YANG Qiwen^{1△},XU Yingchun¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Yangfangdian Hospital, Beijing 100038, China)

Abstract:Objective To evaluate the performance of ReLIA TZ-301 in Procalcitonin (PCT) detection by comparing with VIDAS30. **Methods** A total of 305 peripheral blood serum samples from outpatient and inpatient in Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) from May to November 2016 were selected. There are 4 cases used for precision analysis and 40 cases for accuracy analysis. 261 samples were used to verify correlation analysis, bias analysis of medical decision, detection ability analysis and interval consistency analysis. **Results** The precision rates in different interval were 5.9%—9.9%. The percent bias of accuracy was -3.20—-0.01. Correlation coefficient *r* of the totalities was 0.982, slope was 0.866, intercept was -0.039, the expected bias of medical decision was -1.38—0.05. The area of receiver operating characteristic curve (ROC curve) was 0.825. Sensitivity of each interval were 72.7%—87.7%, and specificity were 88.6%—100.0%. There were 52 cases of inconsistent samples in the total. The number of positive bias in 261 cases accounted for 12 cases, and the number of negative bias accounted for 40 cases. The most of these datum concentrated in the 0.05—0.50 and 0.50—2.00 interval. **Conclusion** There was a good correlation between ReLIA TZ-301 and VIDAS in detecting PCT. The specificity in the each interval was high, and inconsistent samples in each interval were mainly negative bias.

Key words:procalcitonin; sepsis; bacterial infection; detection ability

脓毒血症是急性细菌感染最严重的表现形式,可引起多器官功能衰竭,病死率达 30%~50%^[1]。目前,诊断细菌感染的金标准是细菌培养,但是由于常规培养时间较长,往往不能及时给予临床指导而导致病情延误。降钙素原(PCT)是由甲状腺细胞分泌的,当脓毒血症发生时其在血浆中水平升高^[2],目前已广泛应用于临床。瑞莱 TZ-301 型仪器(简称 TZ-301)是由瑞莱公司(ReLIA)研发生产,基于免疫荧光的方

法定量检测 PCT 水平的新型仪器,8 min 即可完成 1 份标本的检测,在检测时间上有明显优势。为了验证其结果是否准确,本文以临床常用的基于酶联荧光免疫方法的 VIDAS30 型仪器(简称 VIDAS30)作为比较方法,对瑞莱 TZ-301 的检测能力进行评估,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2016 年 5—11 月北京协和

^{*} 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程协同创新团队资助项目(2016-I2M-3-014)。

作者简介:解宏杰,女,主管技师,主要从事临床微生物方面的研究。△ 通信作者,E-mail:yangqiwen81@163.com。

医院门诊及住院患者静脉血清标本共 305 例,其中 4 例处于不同医学决定水平的标本用于精密度验证;40 例覆盖检测范围的标本用于正确度验证;结合 VIDAS30 的检测结果及临床意义将剩余 261 例标本根据 PCT 水平划分为 5 个区间,其中 $PCT < 0.05$ ng/mL 57 例, $0.05 \sim 0.50$ ng/mL 86 例, $0.50 \sim 2.00$ ng/mL 55 例, $2.00 \sim 10.00$ ng/mL 44 例, > 10.00 ng/mL 19 例,用于相关性、医学决定处偏倚、检测能力及区间一致性分析。

1.2 仪器与设备 采用瑞莱生物工程(深圳)有限公司生产的瑞莱 TZ-301 及其配套 PCT 检测试剂,孵育器;法国梅里埃公司生产的 VIDAS30 及其配套 PCT 检测试剂。

1.3 方法

1.3.1 检测原理 将待测标本加入到检测试剂盒的加样口中,随着液体的流动,待检测标本先经过标本过滤垫片,然后再与荧光偶合物垫片上的 PCT 标记抗体发生特异免疫结合,形成荧光复合物。荧光复合物先经过测试带,复合物中的抗原与测试带中预包被的 PCT 抗体发生特异免疫结合,从而被固定在测试带中。免疫夹心复合物中的抗原水平与测试带的荧光强度呈正比,游离的复合物经过内控带时,复合物中的亲和素与内控带中已包被的羊抗亲和素抗体发生特异免疫结合,从而被固定在对照带中,其中内控带与测试带的荧光强度呈反比,从而可以校正标本个体差异。采用 ReLIA 荧光仪检测出 2 条带的荧光强度,并计算 RI 值($RI = \text{测试带荧光强度} / \text{内控带荧光强度}$),拟合至校正曲线,仪器自动换算出相应标本中的 PCT 水平(ng/mL)。

1.3.2 精密度检测 取 4 例接近于 PCT 医学决定水平的临床标本,PCT 水平分别为:0.219、0.678、1.170、3.175 ng/mL,采用 TZ-301 检测 PCT 水平,每例标本重复检测 10 次,计算均值($\bar{x}$)、标准差(s)和变异系数(CV),其 CV 应小于 10%。

1.4 方法学比较

1.4.1 正确度评价 采用 VIDAS30 和 TZ-301 同时检测 40 例水平覆盖检测范围的临床患者标本,5 d 内完成检测。按照 VIDAS30 检测结果将所有结果分为 ≤ 10 ng/mL 及 > 10 ng/mL 2 个区间,分别计算 TZ-301 测定值均值与 VIDAS30 测定值均值间的偏倚,并计算置信区间,判断两种方法的偏倚是否小于厂家声明的偏倚。

1.4.2 相关性分析及医学决定水平处的偏倚 由于 VIDAS30 对于 < 0.05 ng/mL 及 > 200.00 ng/mL 的 PCT 结果无法报告具体数值,因此,在做相关性分析时排除了 < 0.05 ng/mL 的 57 例数据及 200 ng/mL 左右的 2 例数据,剩余 202 例标本参与相关性分析。采用 Excel 及 Med Calc 软件对总体数据的相关性及两种方法检测结果的偏差进行分析,拟合线性回归方程,计算相关系数及 P 值、斜率、截距及 95%置信区

间(95%CI),同时绘制两种方法的相关图及 Bland-Altman 图。再根据线性回归方程计算医学决定水平处的预期偏倚及 95%CI。

1.5 检测能力分析 将收集的所有标本作为标本总体,根据不同医学决定水平将检测结果分为几个不同区间,若瑞莱 TZ-301 检测结果与 VIDAS 检测结果位于相同区间即为符合。以 VIDAS30 作为比较方法,瑞莱 TZ-301 作为试验方法,以 PCT 水平 0.05 ng/mL 作为临界点,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积,判断实验方法对感染的诊断效能。此外再分别对每个区间内的数据绘制四格表(真阳性、真阴性、假阳性、假阴性),计算每个区间内瑞莱 TZ-301 检测结果的敏感度(也称真阳性率) = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阴性例数) $\times 100\%$,指正确判断患者的程度,即实际有病而被正确诊断的百分比;特异度(也称真阴性率) = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阳性例数) $\times 100\%$,指正确判断非患者的程度,即实际无病而被正确诊断为无病的百分比。

1.6 区间一致性分析 将收集的所有标本作为标本总体,若两种方法检测结果在相同区间即为符合。以 VIDAS30 检测结果作为参考方法,统计各区间瑞莱 TZ-301 检测结果不一致的标本例数及差异区间数,并统计不一致数据的偏倚属性。

1.7 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件、Excel 软件及 Med Calc 软件进行数据处理与统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示;两种检测系统检测结果的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 精密度验证 瑞莱 TZ-301 PCT 检测系统的 CV 均小于厂家说明书标示的相应接近水平的 CV,其中厂家声明的 $CV < 10.0\%$,结果能符合要求,见表 1。

表 1 瑞莱 TZ-301 PCT 检测系统的精密度		
项目	PCT($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	CV(%)
Level 1	0.22 $\pm$ 0.02	9.9
Level 2	0.68 $\pm$ 0.06	8.7
Level 3	1.17 $\pm$ 0.09	7.5
Level 4	3.18 $\pm$ 0.19	5.9

2.2 方法学比较

2.2.1 正确度评价 瑞莱 TZ-301 检测与 VIDAS30 检测 PCT 结果在 0.00~10.00 ng/mL 区间的偏倚为 -0.11,95%CI 为 -0.75~0.27,厂家声明的偏倚为 -0.20,在 > 10.00 ng/mL 的区间偏移为 -3.20,95%CI 为 -8.99~2.59,厂家声明的偏倚为 -5.00,置信 PCT 覆盖厂家声明,见表 2。

2.2.2 相关性分析及医学决定水平处的预期偏倚 两种方法检测总体及各区间内数据在 $P < 0.01$ 水平上明显相关。此外,根据 Bland-Altman 图两种检测

方法总体差异超过差异均值 95%CI 的数据为 11 个。拟合的线性回归方程及各参数见表 3 及图 1,医学决定水平处的预期偏倚为-1.38~0.05,见表 4。

表 2 配对 t 检验结果						
PCT 水平 (ng/mL)	n	置信限	t 临界值	偏倚	厂家声明	95%CI
0.00~10.00	20	P=0.01	2.681	-0.11	-0.20	-0.75~0.27
>10.00	20	P=0.01	2.681	-3.20	-5.00	-8.99~2.59

表 3 总体数据的相关性分析	
参数	结果
线性回归方程	$Y=0.866X-0.039$
r	0.982
P	<0.01
斜率(95%CI)	0.866(0.843~0.889)
截距(95%CI)	-0.039(-0.285~0.208)

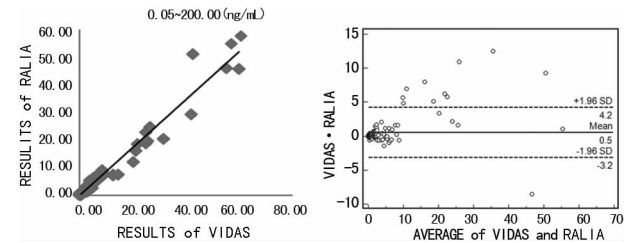


图 1 总体标本检测结果的相关图及 Bland-Altman 图

表 4 医学决定水平处的偏倚			
PCT 水平(ng/mL)	预期值	预期偏倚	95%CI
0.05	0.00	-0.05	-0.24~0.25
0.50	0.39	-0.11	0.14~0.65
2.00	1.69	-0.31	1.40~1.99
10.00	8.62	-1.38	8.15~9.10

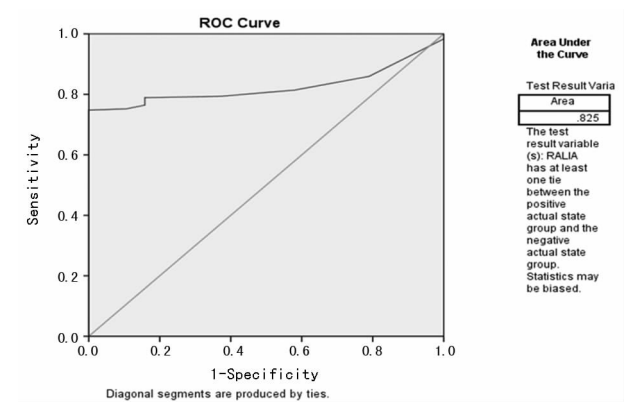


图 2 瑞莱 TZ-301 对感染的诊断效能图

2.2.3 检测能力分析 以 VIDAS 30 检测结果作为标准,ROC 曲线下面积为 0.825,具有一定的准确性,见图 2。在 PCT<0.05、0.05~0.50、0.50~2.00、2.00~10.00 ng/mL 及>10.00 ng/mL 的区间内敏

感度、特异度分别见表 5。

表 5 瑞莱 TZ-301 对 PCT 的检测能力分析			
PCT 水平(ng/mL)	n	敏感度(%)	特异度(%)
<0.05	57	87.7	95.1
0.05~0.50	86	82.6	88.6
0.50~2.00	55	72.7	92.7
2.00~10.00	44	72.7	97.7
>10.00	19	84.2	100.0

2.2.4 区间一致性分析 在 0.05~0.50 ng/mL 及 0.50~2.00 ng/mL 范围内二者比较区间不一致的例数最多,均为 15 例,>10.00 ng/mL 范围内最为稳定,不一致标本个数为 3 例,见表 6。各个区间不一致标本的结果均相差 1 个区间。比较各区间内不一致结果的偏倚属性,在<0.05 ng/mL 的低值区间内,均为正偏倚,其余 4 个区间正偏倚逐渐减少,且为负偏倚居多。

表 6 瑞莱 TZ-301 检测 PCT 与 VIDAS 30 的不一致情况分析(n)				
PCT 水平(ng/mL)	n	不一致标本	正偏倚	负偏倚
<0.05	57	7	7	0
0.05~0.50	86	15	3	12
0.50~2.00	55	15	2	13
2.00~10.00	44	12	0	12
>10.00	19	3	0	3

3 讨 论

脓毒血症表现为全身性炎症反应,是一类病程进展快,且可危及患者生命的细菌感染性疾病。有研究显示,脓毒血症细菌感染患者病情严重程度与血液炎症指标水平呈正相关,可作为临床上评估患者病情、预后的可靠指标^[3]。血液炎症因子包括 PCT、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、血清淀粉样蛋白 A 等,其中 PCT 对脓毒血症患者的诊断效能优于其他免疫炎症因子^[4]。PCT 是检测细菌感染的敏感指标,与脓毒血症病情严重程度及病原菌感染类型有一定关系,可用于脓毒血症的早期诊断^[5]。此外,PCT 检测方法简便快速,目前已广泛应用于临床。PCT 检测结果在不同区间范围具有不同的临床意义。除新生儿等特殊人群外,PCT 检测结果在<0.05 ng/mL 时为正常值;在 0.05~0.50 ng/mL 时为可疑局部炎症反应或局部感染,建议查找感染或其他导致 PCT 增高的原因;在 0.50~2.00 ng/mL 为中度全身炎症反应,建议 6~24 h 后复查;在 2.00~10.00 ng/mL 时很可能为脓毒血症、严重脓毒血症或脓毒性休克,建议每日复查;>10.00 ng/mL 时几乎均为严重脓毒血症或脓毒性休克,建议每日检测 PCT 以评价治疗效果^[6]。本文正是以这些具有临床意义的检测区间为依据,将整体标本划分为 5 个不同的检测区间后选择

标本,再对总体标本及各个区间内的结果进行分析,同时对于落在临界值的数据均统一向数值较高的区间划分。由于目前行业内对 PCT 检测结果的评价并无明确标准,从溯源来看,瑞莱 TZ-301 溯源到罗氏的仪器,罗氏仪器溯源到 BRAHMS,目前 PCT 普遍认可的标准正是 BRAHMS115 抗原决定簇。梅里埃公司生产的 VIDAS30 是公认的检测 PCT 较为准确的仪器,其溯源也是 BRAHMS,如此看来,瑞莱 TZ-301 与 VIDAS30 有共同的溯源,只是瑞莱 TZ-301 的溯源较 VIDAS30 低一级。因此,本研究选择梅里埃公司生产的 VIDAS30 作为比对的比较方法,瑞莱 TZ-301 作为试验方法,将标本按区间分类后再分析。通过比较,达到掌握瑞莱 TZ-301 检测 PCT 整体水平的目的,并了解其对不同区间结果的检测能力。

在本试验中首先对仪器进行了精密度验证,在保证仪器基本性能稳定后再进行其他性能验证。在进行正确度验证时,依据 CLSI EP9A2 指导方案,按照不同水平梯度分布选择了 40 例标本参与试验,结果能够更加全面地体现仪器的整体偏倚。

对于相关性分析,在部分低值区间内,因为检测数值较小,从而导致此类区间的相关系数偏低。此外,VIDAS30 的检测范围为 0.05~200.00 ng/mL,瑞莱检测范围为 0.02~150.00 ng/mL。因此,对于相关性分析,本研究排除了检测限以外的数据,仅比较了均在两种方法检测范围内数据的相关性。经比较,对于总体及各区间内的数据,两种方法的检测结果 $r^2 > 0.95$,可认为二者明显相关,且根据线性回归方程计算了医学决定水平处的预期偏倚,更进一步评价了瑞莱 TZ-301 在医学决定水平处检测结果的正确性。

对于检测能力分析,因为根据 PCT 的临床意义,当 PCT > 0.05 ng/mL 时即可疑局部炎症反应或局部感染,因此,在分析检测能力时,选择 0.05 ng/mL 作为诊断的临界点绘制 ROC 曲线,结果显示,瑞莱 TZ-301 对诊断炎症反应及感染具有一定的准确性。而在区间分析时,相对于其他区间,瑞莱 TZ-301 在 PCT < 0.05 ng/mL 及 > 10.00 ng/mL 区间内的敏感度及特异度均较高。在各个区间内,特异度较高而灵敏度相对较低,可能与两种仪器的检测方法及其溯源不同有关。此外患者感染的时间不同,也可能会造成检测结果在区间的临界点上下浮动。有研究显示,PCT 与 IL-8 联合检测诊断早期细菌感染的敏感度可达 100.0%。尤其在细菌感染 24~48 h 后,PCT 明显升高,并且诊断价值明显优于 CRP、IL-8 等其他炎症因

子^[7]。因此,对于 PCT 的检测应结合临床对患者进行连续检测,不应以单次检测结果作为细菌感染的排除因素,以免造成漏诊,延误病情。

在进行区间一致性分析时,针对每个区间范围内的数据可发现,区间不一致的数据主要体现在区间的临界值,不一致的数据在 0.05 ng/mL 及 0.50 ng/mL 的位置较为集中,可能与 PCT 升高的时限有关。不一致的数据大部分为负偏倚,说明瑞莱 TZ-301 检测较 VIDAS30 有偏低趋势。

本研究也有不足之处,对于检测结果所属区间不一致的标本并未寻找第三方仪器进行验证。但是由于目前对 PCT 的检测并无统一标准,因此,这项试验并不影响对瑞莱 TZ-301 的总体评价,对于结果不符的标本,可能与仪器溯源不同及标本自身对试验方法的干扰有关。

瑞莱 TZ-301 检测 PCT 与 VIDAS 有较好的相关性,各检测区间的特异度较高,区间分类不一致的标本主要以负偏倚为主。

参考文献

- [1] FLEISCHMANN C, THOMAS-RUEDDEL D O, HARTMANN M, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis[J]. *Deutsch Arztebl Int*, 2016, 113(10): 159-166.
- [2] PESCHANSKI N, CHENEVIER-GOBEAUX C, MZABI L, et al. Prognostic value of PCT in septic emergency patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 47-49.
- [3] 徐少博, 刘雪兰, 应泽亮, 等. 血液炎性指标与脓毒血症细菌感染患者病情的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(2): 280-283.
- [4] 付阳, 陈捷, 蔡蓓, 等. 血清降钙素原和免疫炎症因子 C 反应蛋白、白介素-6、血清淀粉样蛋白 A 在脓毒血症中的诊断价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2012, 43(5): 702-705.
- [5] 张延蕊, 杨坤, 马玉静. 降钙素原早期诊断脓毒血症的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(9): 910-911.
- [6] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-951.
- [7] MIEDEMA K G, DE BONT E S, ELFERINK R F, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(10): 1593-1600.

(收稿日期:2018-05-19 修回日期:2018-08-24)