

Olympus AU400 型全自动生化分析仪性能验证

张景洪, 王茂水(山东省胸科医院临床实验诊断科, 济南 250013)

【摘要】 目的 为参加医学实验室认可和了解仪器性能, 需评估一台寿命长达 12 年的 Olympus AU400 型全自动生化分析仪。方法 通过评估天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、总蛋白、清蛋白、糖、尿素氮、肌酐、尿酸、乳酸脱氢酶、羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)等 12 个项目的精密度、线性范围、灵敏度、正确度等, 评估仪器的性能。结果 AU400 型全自动生化分析仪, 在精密度、线性范围以及正确度方面, 均可达到 ISO15189 认可所要求的仪器性能指标或者仪器声明的指标等。而 AST、ALT、ALP、ALB、 α -HBDH 等, 检测限高于仪器声明检测限, 可能与仪器老化有关。结论 尽管 AU400 型生化分析仪使用年限较高, 但除仪器灵敏度受损外, 性能依然良好, 完全符合 ISO15189 分析质量要求。

【关键词】 全自动生化分析仪; 精密度; 线性范围; 灵敏度; 正确度

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.13.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)13-1555-04

Evaluation of the Olympus AU400 clinical chemistry analyzer ZHANG Jing-hong, WANG Mao-shui (Department of Laboratory Medicine, Shandong Chest Hospital, Jinan 250013, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate an Olympus AU400 clinical chemistry analyzer for the recognition of medical laboratory and the understanding of instrument function. **Methods** AST, ALT, GGT, ALP, TP, ALB, GLU, UREA, CREA, URCA, LDH and α -HBDH assays were tested. Precision, linear range, sensitivity, accuracy were measured. **Results** Although AU400 was aged, the performance of precision, linear range and accuracy could meet for the needs of ISO15189 or claims of company. But AST, ALT, ALP, ALB and α -HBDH were beyond the value exclaimed by Olympus, it might induced that the analyzer was aged. **Conclusion** Although the AU400 chemistry analyzer was aged, the performance was also satisfactory for the need of ISO15189 except the sensitivity.

【Key words】 automated biochemistry analyzer; precision; linear range; sensitivity; accuracy

1998 年, 本院购买了第一台 Olympus AU400 型全自动生化分析仪, 时隔 12 年, 该仪器仍然在临床日常工作中承担着重要的地位, 累计测试数已超过 300 万次。为了验证仪器性能以及按照 ISO15189 的要求, 本文对该仪器进行了性能验证。分别从批内、批间、室内精密度, 检测限, 线性范围, 正确度等方面, 对其性能进行了较为全面的阐释。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 本研究所用到的标本, 均为从临床获取的当日新鲜原始样本, 未添加任何其他辅助成分, 采集血清后, 置 -20°C 保存备用。

1.2 仪器 Olympus AU400 型全自动生化分析仪, 可进行比色、比浊、离子选择电极分析等, 理论测试数为 400 测试/h (不含电解质), 样本架可放置直径 11.5~16 mm, 高度 55~102 mm 范围内的原始样本管。22 个冷藏样本位, 可用于急查、校准、质控。样本取样量从 2~50 μL 不等, 试剂取样量从 25~300 μL 不等, 总反应体积从 150~550 μL 不等。试剂仓有 76 个冷藏位, 共计 88 个硬质石英比色皿。反应温度为 $(37 \pm 0.1)^{\circ}\text{C}$, 气体浴, 恒温液循环加热方式保温。它采用 Olympus 全球领先的集束式光路及全息光栅技术, 波长范围更宽, 稳定性更高, 13 个波长, 从 340~800 nm。采用单波长或者双波长方式测定, 吸光度范围 0~3.00。样本针具有自动液面检测与防撞、防堵功能, 试剂针则具有防撞功能等。

1.3 试剂 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、糖(GLU)、尿素氮(UREA)、肌酐(CREA)、尿酸(URCA)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(α -

HBDH)等本研究所用试剂或校准品, 均为仪器配套原装试剂, 试剂方法学原理已在吴艳华等^[1]研究中提及。生理盐水购自山东鲁抗晨欣药业。

1.4 方 法

1.4.1 精密度评价 以 CLSI 颁布的 EP5-A2 文件《定量测量方法的精密度性能评价-批准指南第 2 版》为方案, 评价 AU400 型全自动生化分析仪的精密度。计算批内精密度、批间精密度以及室内精密度, 并与 CLIA'88 相比较, 证实其性能^[2]。

1.4.2 线性范围验证 选留在临床工作中发现的低值血清(L)与高值血清(H), 分别按照 0.8H+0.2L, 0.6H+0.4L, 0.4H+0.6L, 0.2H+0.8L 等 4 种配比制作混合血清标本, 每个样本重复测定一次。采用线性回归分析, 以期望值为 X, 以实测值为 Y, 计算相关系数 r , 斜率 b 以及截距 a 等, 并采用 t 检验分析截距与 0 是否存在统计学意义, 如无统计学意义, 且斜率位于 0.97~1.03 之间, 说明在某一浓度范围内呈线性。由于重复测定一次, 共计测定 12 次, 故自由度 $\nu=10$, t 界值表显示, $t_{0.05, \text{双侧}}=2.228$, 如 $t < t_{0.05, \text{双侧}}$, 则 $P > 0.05$, 说明截距与 0 无统计学意义^[3]。

1.4.3 灵敏度验证 依据 Olympus 试剂说明书的推荐方法, 评估 AST、ALT、ALP、TP、ALB、GLU、UREA、CREA、URCA、 α -HBDH 等 9 个项目的检测灵敏度, 以不含检测物的生理盐水为样本, 重复测定 20 次, 计算均值(\bar{x})与标准差(s), 以 $\bar{x}+3s$ 判为检出限。

1.4.4 正确度评价 以 CLSI 颁布的 EP9-A2 文件《用患者样本进行方法学比对及偏倚评估-批准指南第 2 版》为方案, 与本室日常使用的 Dimension Rxl 全自动生化分析仪做比对, 以验

证其正确度。采用线性回归分析结果,以 Dimension R_xL 全自动生化分析仪检测结果为 X,以 AU400 型全自动生化分析仪检测结果为 Y,在 EXCEL2003 软件中分别用函数 LINEST 和 INTERCEPT,计算斜率(b)和截距(a)得到相应的回归方程,从而计算各医学决定水平下的系统误差,其中,系统误差(SE)=|(b-1)×X_c+a|,允许误差(EA)=X_c×偏倚(1/2 CLIA'88),X_c为医学决定水平,如系统误差小于允许误差,则说明 AU400 型全自动生化分析仪检测系统误差小于可接受偏倚,其性能得到验证。

2 结 果

2.1 精密度的评价 表 1 显示,批内变异系数均小于 3%,GGT、ALP、GLU 等项目甚至小于 1%,批间变异系数也均小于 3%,ALP、GLU 等项目批间变异系数小于 1%,与 Elisabeth Lasnier 等的评估结果类似,作者发现除 ALP、CO₂、Mg²⁺ 等低值标本外,TP、UREA、CREA、GLU、URCA、AST、ALT、

LDH、GGT 等项目,批内、批间变异系数均小于 3%。日间与室内精密度的,除 ALT、TP、CREA 变异系数稍大于 1/4 CLIA'88 外,其余项目均小于 1/4 CLIA'88,这些说明仪器稳定性极佳。且完全满足医学实验室认可的要求。

2.2 线性范围验证 为避免基质效应以及节约成本,本文均采用临床样本,同时由于高、低值临床样本较难获得的局限性,入选本实验的临床样本浓度,并未完全覆盖试剂推荐范围。本文采用平均斜率法验证分析测量范围^[4],采用线性回归分析,判断拟合曲线是否呈现线性。本文发现在测试浓度范围内,结果均呈较好线性,相关系数均接近 1,拟合而成的方程也较好,斜率均在 1±0.03 内,截距与 0 相比较时,以上项目 *t* 值均小于 *t*_{0.05},双侧,则 *P*>0.05,截距与 0 相比较,差异无统计学意义,数据见表 2。这说明以上项目均在实验浓度范围内,呈线性。

表 1 AU400 型全自动生化分析仪精密度评价(%)

项目	均数	批内变异系数	批间变异系数	日间变异系数	室内变异系数	CLIA'88
AST(U/L)	64.93	1.84	1.64	1.60	2.37	20
ALT(U/L)	66.23	2.40	2.62	3.16	4.04	20
GGT(U/L)	84.43	0.68	1.05	0.78	1.18	—
ALP(U/L)	87.68	0.99	0.95	4.40	4.51	30
TP(g/L)	64.39	1.43	1.52	2.16	2.61	10
ALB(g/L)	35.11	1.51	1.20	1.93	2.36	10
GLU(mmol/L)	7.47	0.88	0.99	1.27	1.58	10
UREA(mmol/L)	4.63	1.30	1.01	1.34	1.78	9
CREA(μmol/L)	77.19	1.11	1.44	2.77	3.05	15
URCA(μmol/L)	408.49	1.34	1.04	0.99	1.56	17
LDH(U/L)	139.14	2.92	2.74	2.71	3.92	20
α-HBDH(U/L)	104.83	1.49	1.79	2.28	2.81	—

注:—表示无数据。

表 2 AU400 型全自动生化分析仪线性范围验证(%)

项目	<i>r</i>	斜率	截距	截距与 0 的 <i>t</i> 检验	实验浓度范围	试剂推荐范围
AST	0.999 9	1.000 4	3.260 6	<i>t</i> =1.387	3~751.5	3~1 000
ALT	0.999 9	0.998 5	1.286 8	<i>t</i> =0.808	4~538.5	3~500
GGT	0.999 8	0.997 8	2.605 7	<i>t</i> =1.521	12~812	3~1 200
ALP	0.999 5	0.988 2	18.695 0	<i>t</i> =2.182	68~1 209	5~1 500
TP	1.000 0	0.995 1	0.390 7	<i>t</i> =0.889	35.98~110.85	30~120
ALB	0.999 6	0.986 7	-0.249 6	<i>t</i> =0.915	15.63~53.85	15~60
GLU	0.999 7	1.000 3	-0.093 3	<i>t</i> =0.630	2.12~29.09	0.6~45
UREA	0.998 8	0.995 3	1.099 9	<i>t</i> =1.854	1.98~49.85	0.8~50
CREA	0.999 8	0.993 6	6.637 6	<i>t</i> =1.256	26.25~1 349.00	18~2 200
URCA	0.994 6	0.993 7	29.873 3	<i>t</i> =1.546	108.5~1 703.50	89~1 785
LDH	0.996 9	0.973 9	41.563 7	<i>t</i> =1.584	94.25~1 506.00	25~1 200
α-HBDH	0.998 3	0.988 6	32.144 5	<i>t</i> =1.601	129.25~1 827.00	40~1 000

注:自由度 *v*=10 时,*t* 界值表显示,*t*_{0.05,双侧}=2.228,如 *t*<*t*_{0.05,双侧},则 *P*>0.05,说明截距与 0 差异无统计学意义。

2.3 灵敏度验证 最低检出浓度代表了能与零区别开来的最

低可测量水平,其计算依据是对不含被分析物的样本进行 20

次重复检测,取其算术平均值再加上 3 倍标准差。本次实验发现 GLU、UREA、CREA、URCA、TP 等检测限均低于厂家声明检测限,其他测试均高于厂家检测限,见表 3。但是检测限均

远低于线性范围的最低值,且其精密度较好,并未影响对临床标本检测和临床诊断的判断。灵敏度的下降,可能与仪器老化有关,如比色皿的磨损、光学器件老化等。

表 3 AU400 型全自动生化分析仪灵敏度验证 (%)

项目名称	AST	ALT	ALP	TP	ALB	GLU	UREA	CREA	URCA	α -HBDH
厂商声明最低检出浓度	1.00	1.00	1.00	0.77	0.07	0.04	0.38	3.15	2.00	3.00
\bar{x}	0.02	-0.05	-1.25	-0.66	-0.05	0.01	-0.01	0.20	0.05	11.05
<i>s</i>	0.428	1.395	0.910	0.188	0.051	0.008	0.019	0.768	0.224	1.050
$\bar{x}+3s$	1.30	4.13	1.48	-0.10	0.11	0.03	0.05	2.50	0.72	14.20

注:单位同表 1。

表 4 AU400 型全自动生化分析仪正确度评价 (% , n=40)

项目	<i>r</i>	b	a	医学决定水平(Xc)	系统误差(SE)	允许误差(EA)	SE 与 EA 比较
AST	0.994 6	1.025 1	-0.643 5	20	0.141	2	SE<EA
				60	0.864	6	SE<EA
				300	6.896	30	SE<EA
ALT	0.997 9	0.972 5	-0.116 0	20	0.666	2	SE<EA
				60	1.766	6	SE<EA
				300	8.365	30	SE<EA
GGT	0.999 3	1.009 5	0.374 0	20	0.563	2	SE<EA
				50	0.563	5	SE<EA
				150	1.793	15	SE<EA
ALP	0.999 1	0.998 9	-3.597 8	50	3.650	7.5	SE<EA
				150	3.756	22.5	SE<EA
				400	4.019	60	SE<EA
TP	0.993 3	0.981 6	0.920 3	45	0.091	2.25	SE<EA
				60	0.185	3	SE<EA
				80	0.554	4	SE<EA
ALB	0.983 7	0.978 9	1.321 0	20	0.899	1	SE<EA
				35	0.582	1.75	SE<EA
				52	0.223	2.6	SE<EA
GLU	0.999 3	1.000 5	-0.093 0	2.5	0.092	0.125	SE<EA
				6.7	0.090	0.335	SE<EA
				10	0.088	0.5	SE<EA
UREA	0.999 7	1.016 8	-0.150 8	2.1	0.062	0.094 5	SE<EA
				9.3	0.006	0.418 5	SE<EA
				17.9	0.150	0.805 5	SE<EA
CREA	0.992 2	0.962 3	5.164 6	177	1.514	13.275	SE<EA
				707	21.513	53.025	SE<EA
				946	30.531	70.95	SE<EA
UA	0.994 0	1.013 7	-4.139 0	118	2.522	10.03	SE<EA
				472	2.330	40.12	SE<EA
				631	9.642	53.635	SE<EA

注:单位同表 1。

2.4 正确度评价 通过以上项目在 2 台仪器的比较,可以发现,以上项目的系统误差(SE)均小于允许误差(EA),说明 2 台仪器具有较好的可比性,见表 4。即使将偏倚设为 1/4 CLIA'88,部分也可接受。说明 2 台仪器良好的可比性,从侧面印证了 AU400 型生化分析仪,仍然具有较高的准确性。尽

管 AU400 型全自动生化分析仪与 Dimension RxL 全自动生化分析仪的校准方式不同,其中,AU400 型全自动生化分析仪,以上项目的定标方式为单点定标,但是 Dimension 仪器,以上项目均为三点定标,厂家给予浓度与实测浓度线性拟合后,确定斜率与截距,实现定标。定标方式虽然不同,但是二者偏倚

仍然较小。

通过正确度评价,对检测结果在两种分析系统间的偏倚有了明确的了解 对其准确性的判断有了评估依据,从而保证了同一实验室检测结果的准确性与可靠性,使患者的检测结果在不同的时间前后有了可比性,满足了临床的需要,使检验医学可以更好地为临床服务。

3 讨 论

1998 年,本院购置了 Olympus AU400 型全自动生化分析仪,尽管使用年限已达到 12 年,但是仍然具有相当好的分析性能,且故障率非常低,运行比较稳定。根据本次的评估结果,该仪器的分析性能完全能满足医学实验室认可需要,也能保证临床工作中的标本检测质量。

在实验中发现,AU400 型全自动生化分析仪,在 AST、ALT、GGT、ALP、TP、ALB、GLU、UREA、CREA、URCA、LDH、 α -HBDH 等项目上,均满足医学实验室认可所必须的性指标:批内变异系数小于 1/4 CLIA'88,批间、日间变异系数小于 1/3 CLIA'88,仪器比时,允许误差应小于 1/2 CLIA'88 等。另外,本次实验验证了线性范围以及灵敏度等,发现某些指标的线性范围甚至超出试剂推荐的线性范围。仪器灵敏度较低,但是最低检出浓度均远小于试剂推荐的线性范围低限,并不会对临床诊断构成影响。灵敏度的降低疑与仪器老化有关。在与日常使用的仪器 Dimension RxL 全自动生化分析仪

的比较中不难发现,该仪器仍然具有较高的准确性。

总之,尽管 AU400 型全自动生化分析仪器具有较高的使用年限,除某些项目灵敏度降低外,其性能依然良好,且完全可以满足 ISO15189 的分析质量的要求。

参考文献

- [1] 吴艳华,王茂水,李冬,等. Dimension Rxl Max 型全自动生化分析仪性能验证[J]. 检验医学与临床,2011,8(11): 1353-1356.
- [2] 温冬梅,张秀明,吴剑杨,等. 应用 CLSI EP5-A2 文件评价生化检测系统的精密度性能[J]. 检验医学与临床,2010,7(19):2096-2098.
- [3] 杨有业,张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:180-184.
- [4] Lasnier E, Mario N, Boque MC, et al. Evaluation of the clinical chemistry analyser Olympus AU400 [J]. Clin Chem Lab Med,2000,38(10):1043-1049.
- [5] 曹万惠,王文建,饶绍琴,等. 常规生化检测项目血清与血浆的对比杂志[J]. 临床和实验医学分析,2009,8(1):35-36.

(收稿日期:2011-12-19)

(上接第 1554 页)

研究的进展,人们免疫性不孕不育有了更多的认识,不孕不育成为当前生殖医学研究的一个热点。据文献报道,除了遗传因素、内分泌失调、感染、全身性疾病及生殖器官畸形外,40%~65%自然流产与免疫因素有关。免疫性不孕的检查现已引起临床的重视。

AsAb 是机体产生的与精子表面抗原特异性结合的抗体,它抑制精子穿透宫颈黏液,抑制精子获能、顶体反应及减少精子存活率而降低受孕能力,甚至导致不育^[1]。目前认为 AsAb 是免疫性不孕不育的重要因素^[2],AsAb 已被列入人类不孕不育的确定指标之一^[3]。本文检测结果,不孕组 AsAb 阳性率为 21.4%,明显高于对照组(7.5%),提示 AsAb 与不孕不育有关。因此作者认为,对不孕不育的妇女应进行 AsAb 的检测。

ACA 是一种能够与带负电荷的磷脂相结合的自身免疫性抗体,母体的免疫系统影响着生殖过程的许多环节,如受精着床及胎盘发育等。研究表明,不明原因的流产、习惯性流产、宫内发育迟缓、胎盘早剥、不孕症等生殖功能障碍性疾病均与 ACA 有关^[4-6]。目前国内外研究一致认为,ACA 阳性率在妊娠丢失以及妊娠并发症等高危妊娠人群中比健康妊娠人群高得多。ACA 可能通过以下几个途径损害受孕能力^[7]:ACA 与卵巢组织磷脂成分结合形成复合物,干扰卵子形成和排出;ACA 可结合精子的磷脂成分,使精子凝集,失去活动力,导致精子获能和穿透入卵功能下降;ACA 与子宫内膜磷脂成分结合形成复合物,破坏受精卵着床;ACA 作用于滋养细胞表面依赖性抗原,影响绒毛黏附、分化及细胞滋养层的浸润,影响受精卵着床本文不孕组 ACA 总阳性率为 36.6%,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明 ACA 的存在很可能是引

起不孕的原因之一。

综上所述,不孕不育妇女与体内 AsAb,ACA 与不孕不育有密切关系,是导致不育的重要免疫因素。应用其对不孕不育患者进行检测具有重要参考价值。

参考文献

- [1] 汤敏中,蔡永林,郑裕明,等. 不孕及反复流产患者血清抗精子抗体与抗心磷脂抗体测定[J]. 实用医技杂志,2006,13(14):2387-2388.
- [2] 李笑梅,陈永华,汤明礼,等. 精子活力与精子畸形率及抗精子抗体回归分析[J]. 临床检验杂志,1998,16(4):251.
- [3] Dondero F, Gandini L, Lombardo F, et al. Antisperm antibody detection:1. Methods and standard protocol[J]. Am J Reprod Immunol,1997,38(3):218-223.
- [4] 陆启滨,任青玲. 安子合剂治疗抗心磷脂抗体阳性致先兆流产 191 例临床研究[J]. 中华临床医学杂志,2006,11(5):35-36.
- [5] 李植理,谈勇. 抗磷脂抗体阳性导致反复自然流产的诊治心得[J]. 南京中医药大学学报,2004,20(2):11.
- [6] Birdsall MA, Lodwood GM, Ledger WL, et al. Antiphospholipid antibodies in women having in vitro fertilization [J]. Hum Reprod,1996,11(6):1185-1189.
- [7] 顾英,陆启滨. 抗心磷脂抗体与不孕不育关系的研究进展[J]. 河南中医学院学报,2008,23(2):84-85.

(收稿日期:2012-01-07)