

# 分析变异和个体内生物学变异与检验结果的关系

胡丽涛<sup>1</sup>, 廖经忠<sup>1△</sup>, 王治国<sup>2</sup> (1. 中南大学湘雅医院, 长沙 410008; 2. 卫生部北京医院卫生部临床检验中心, 北京 100730)

**【摘要】** 目的 利用生物学变异建立差值显著性评价方法, 并用于检验结果评价。方法 通过室内质量控制数据获得贝克曼 AU68 全自动生化仪的累计在控变异系数, 结合个体内生物学变异计算肝肾功能和电解质等 12 项生化项目的参考变化值, 并评价慢性肾炎患者连续监测的检验结果。结果 仪器的分析变异相对固定, 总的分析变异与个体内生物学变异相关。差值显著性计算后慢性肾炎患者治疗 3 个月时的总蛋白、清蛋白、丙氨酸氨基转移酶和肌酐有显著性改变; 治疗后 8 个月肾功能的指标变化没有显著性。结论 临床实验室可以使用差值显著性评价方法对患者检验结果和监测指标的系列结果变化进行评价, 帮助临床医生科学解读检验报告。

**【关键词】** 分析变异; 生物学变异; 参考变化值

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2887-03

**Relationship between analytical variation and individual biological variation with testing results** HU Li-tao<sup>1</sup>, LIAO Jing-zhong<sup>1△</sup>, WANG Zhi-guo<sup>2</sup> (1. Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China; 2. National Center for Clinical Laboratory, Beijing Hospital of Ministry of Health, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** **Objective** To establish the difference significant evaluation method by using the biological variation and to apply it in the testing results evaluation. **Methods** The accumulated controlling variation coefficient of the Beckman AU680 automatic biochemical analyzer was obtained by the internal quality control data, the reference change values(RCV) of 12 biochemical items of hepatorenal function and electrolytes were calculated by combining with the individual biological variation. Then series testing results of a chronic nephritis patient were evaluated. **Results** The analytical variation of the instrument was relatively stable. The total analytical variation was correlated with the individual biological variation. After difference value significant calculation, the results of TP, ALB, ALT and CREA in the chronic nephritis patient were changed significantly after 3 months treatment; the change of renal function indexes after 8-month treatment had no significance. **Conclusion** Clinical laboratories can apply the RCV method and the significance probability to evaluate the changes in the detection results and the series results change of monitoring indexes for helping clinical doctors to interpreting the testing report.

**【Key words】** analytical variation; biological variation; significant change

检验结果是临床诊疗决策的重要依据, 慢性病患者经常需要定期对疾病情况进行监测。但是在临床实践过程中, 同一患者 2 次结果之间的差异到底是生理变化还是药物作用造成的, 在参考值附近波动的检验结果到底是仪器的变异还是疾病的征兆, 这些问题都没有科学、定量、统一的评估方法。本研究主要将分析变异和个体内生物学变异与统计学原理结合, 建立参考变化值(RCV)和差值显著性检验方法<sup>[1-2]</sup>, 并将此方法用于实验室具体监测结果和连续监测结果的评价。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集从 2013 年 7 月至 2014 年 6 月在本院连续监测肝肾功能的慢性肾炎患者 1 例, 记录其每次的诊疗情况及每次监测肝肾功能和电解质的结果, 具体项目包括总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素(UREA)、肌酐(CREA)、尿酸(URIC)、钾(K)、钠(Na)和氯(Cl)。

**1.2 仪器与试剂** 贝克曼 AU680 全自动生化仪及原装配套试剂和校准品。质控物为伯乐公司产品, 批号为 46601(低值)

和 46602(高值)。通过室内质量控制软件对 AU680 全自动生化仪从 2013 年 7 月至 2014 年 6 月的室内质控数据进行汇总, 获得该仪器的累计在控变异系数(CV<sub>A</sub>)<sup>[3]</sup>。

**1.3 方法** (1) 临床实验室检验结果的固有分析变异分为: 分析前变异(CV<sub>P</sub>)、分析变异(CV<sub>A</sub>)和个体内生物学变异(CV<sub>I</sub>)<sup>[3]</sup>。这些变异具有随机性且服从正态分布。如果用变异系数(CV)表示分析变异, 变异系数等于标准差除以均值, 由于各均值相等, 则  $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。如果要表明同一患者的系列检验结果有改变, 则结果间的差异必须超过分析固有变异。如果 CV<sub>P</sub> 能够控制到最小, 则总分析变异(CV<sub>T</sub>)与 CV<sub>P</sub> 无关, 计算公式可简化为:  $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。通过室内质量控制监测获得 CV<sub>A</sub>, 通过文献获得个体内生物学变异(CV<sub>I</sub>), 从而评估 CV<sub>T</sub>。(2) 根据公式  $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$  计算各项目在显著性概率分别为 60%、70%、80%、90%、95% 和 99% 时的 RCV。(3) 利用 RCV 评价慢性肾炎患者治疗前和治疗过程中的 CREA 检测结果, 计算其显著性概率。(4) 利用 RCV 评价患者 2013 年 9 月 6 日的生化检测结果, 并给出相应的显著性符号表示方法。

## 2 结 果

**2.1** 肝功能和电解质的  $CV_A$ 、 $CV_I$  和  $CV_T$   $CV_A$  均小于 1/4 CLIA'88 可接受性质量规范的要求。TBIL 和 DBIL 的  $CV_I$  较大, UREA 和 AST 次之, 在 11%~13% 之间, Na 和 Cl 的  $CV_I$  最小, 在 1.0% 附近。除 K、Na、Cl 外, 各项目的  $CV_A$  差距不明显, 因此  $CV_T$  基本与  $CV_I$  相关, 见表 1。

表 1 各分析项目的  $CV_A$ 、 $CV_I$  和  $CV_T$  (%)

分析项目	$CV_A$	$CV_I$	$CV_T$
TP	2.30	2.70	3.55
ALB	2.45	3.10	3.95
TBIL	2.67	23.80	23.95
DBIL	1.38	36.80	36.83
ALT	3.69	2.02	4.21
AST	3.44	11.90	12.39
UREA	1.49	12.30	12.39
CREA	2.10	5.30	5.70
URIC	1.20	9.00	9.08
K	0.71	4.80	4.85
Na	0.48	0.70	0.85
Cl	0.32	1.20	1.24

表 2 显著性概率和 Z 值

Z 值	60%	70%	80%	90%	95%	99%
单向	0.25	0.52	0.84	1.28	1.65	1.96
双向	0.84	1.04	1.28	1.65	1.96	2.58

**2.2**  $CV_A$  服从正态分布, 根据统计学的原理, 使用不同的 Z 值代表了不同的差异显著性概率。不同显著性概率对应的 Z 值, 见表 2。获得了  $CV_A$ 、 $CV_I$  和 Z 值后, 根据公式计算出各项目的 RCV 值, 见表 3。统计学上常认为 95% 概率对应的结果改变差值具有显著性, 99% 为高度显著性。例如, 若 2 次 TBIL 检测结果的差值要有显著性, 则 2 次检测结果的差值要大于 66.38%, DBIL 的差值甚至要大于 102.08%。

**2.3** 对慢性肾炎患者的连续监测结果进行追踪, 患者于 2013 年 7 月 8 日首次到本院就诊(治疗前), 经检查诊断为慢性肾功能不全, 进行药物治疗后从 2013 年 9 月至 2014 年 6 月共监测 6 次肝功能和血清离子。选取治疗约 3 个月(3 个月)和治疗 8 个月(8 个月)的结果与治疗前进行差值显著性评价, 见表 4。与治疗前相比, 患者治疗 3 个月时的 TP、ALB、ALT 和 CREA 有显著性改变, 其中 TP 和 ALB 较治疗前有显著增加, ALT 和 CREA 有显著降低。治疗后 8 个月时只有 ALB 仍有显著增加, AST 和 ALT 有显著降低, 肾功能的指标变化没有显著性。

**2.4** 选取慢性肾炎患者治疗前和治疗后共 6 次 CREA 监测结果进行评价, 相邻 2 次 CREA 的差值显著性, 以及治疗后 6 次结果与治疗前比较的 CREA 差值显著性, 见表 5。治疗 3 个月, 患者的 CREA 有明显下降, 治疗 6 个月后 CREA 又显著升高。治疗后 CREA 的水平反复, 直到治疗 9 个月后 CREA 水平开始稳定。

**2.5** 根据本科室贝克曼 AU680 全自动生化仪的性能和  $CV_I$ , 对患者 2013 年 8 月 26 日肝功能和血清离子与参考值进行比较评估, TP 和 CREA 有显著升高, 在检验报告单中采用符号来表示检测结果与参考值的差值显著性。

表 3 各项目在不同显著性概率时的 RCV (%)

分析项目	60%	70%	80%	90%	95%	99%
TP	4.21	5.22	6.42	8.28	9.83	12.94
ALB	4.69	5.81	7.15	9.22	10.95	14.42
TBIL	28.45	35.22	43.35	55.88	66.38	87.38
DBIL	43.75	54.16	66.66	85.93	102.08	134.37
ALT	5.00	6.19	7.61	9.82	11.66	15.35
AST	14.72	18.22	22.42	28.91	34.34	45.20
UREA	14.72	18.22	22.43	28.91	34.34	45.21
CREA	6.77	8.38	10.32	13.30	15.80	20.80
URIC	10.79	13.35	16.44	21.19	25.17	33.13
K	5.76	7.14	8.78	11.32	13.45	17.70
Na	1.01	1.25	1.54	1.98	2.35	3.10
Cl	1.48	1.83	2.25	2.90	3.44	4.53

表 4 慢性肾炎患者治疗前和治疗 3 个月、8 个月的各分析项目结果评价

分析项目	检测结果			治疗 3 个月与首诊比较		治疗 8 个月与首诊比较	
	治疗前	3 个月	8 个月	差值 (%)	差值显著性概率 (%)	差值 (%)	差值显著性概率 (%)
TP	79.9 g/L	93.2 g/L	87.1 g/L	16.65	>99	9.01	90~95
ALB	35.0 g/L	51.6 g/L	46.0 g/L	47.43	>99	31.43	>99
TBIL	12.3 $\mu$ mol/L	10.5 $\mu$ mol/L	10.0 $\mu$ mol/L	-14.63	<60	-18.70	<60
DBIL	6.0 $\mu$ mol/L	4.3 $\mu$ mol/L	3.0 $\mu$ mol/L	-28.33	<60	-50.00	60~70
ALT	35.8 U/L	9.2 U/L	11.4 U/L	-74.30	>99	-68.16	>99
AST	26.7 U/L	21.6 U/L	15.5 U/L	-19.10	70~80	-41.95	>95
UREA	7.2 mmol/L	5.6 mmol/L	7.0 mmol/L	-22.05	70~80	-3.05	<60
CREA	167.9 $\mu$ mol/L	139.3 $\mu$ mol/L	158.2 $\mu$ mol/L	-17.03	>95	-5.78	<60
URIC	425.4 $\mu$ mol/L	436.9 $\mu$ mol/L	478.9 $\mu$ mol/L	2.70	<60	12.58	60~70
K	4.2 mmol/L	3.8 mmol/L	4.7 mmol/L	-9.52	80~90	11.90	90~95
Na	147.3 mmol/L	141.5 mmol/L	148.6 mmol/L	-4.08	>99	0.68	<60
Cl	102.2 mmol/L	98.8 mmol/L	108.1 mmol/L	-3.92	>95	5.88	>99

表 5 患者相邻 2 次 CREA 检测结果和治疗后 6 次结果与治疗前差值的显著性

时间	CREA( $\mu\text{mol/L}$ )	相邻 2 次结果差异显著性			与治疗前结果差异显著性		
		差值( $\mu\text{mol/L}$ )	差值百分比(%)	显著性	差值( $\mu\text{mol/L}$ )	差值百分比(%)	显著性
20130708	167.9	—	—	—	—	—	—
20130826	161.0	-6.9	-4.11	无	-6.9	-4.11	无
20130930	139.3	-21.7	-13.48	显著	-28.6	-17.76	显著
20140218	158.2	18.9	13.57	显著	-9.7	-6.96	无
20140324	142.0	-16.2	-10.24	无	-25.9	-16.37	显著
20140429	144.0	2.0	1.41	无	-23.9	-16.83	显著
20140610	138.0	-6.0	-4.17	无	-29.9	-20.76	高度显著

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

检测结果的波动变化主要来自  $CV_I$ 、 $CV_P$ 、 $CV_A$ ，以及疾病的发生、发展情况。如果要判断异常结果是否是来自疾病的发生、发展，治疗前与治疗后结果的差异是否是药物的作用，就必须排除  $CV_I$ 、 $CV_P$ 、 $CV_A$ <sup>[4-5]</sup>。在评价检测结果时，要剔除这部分变异带来的干扰。 $CV_I$  是指在环境稳态点附近随机波动，某些实验室指标会在 1 d 的不同时间点波动，有的可能因为姿势的改变、食物的摄入及剧烈的身体活动而发生改变，为了对这些变异进行量化，研究者们做了大量的工作，有学者对几十年以来的研究结果进行了汇总，得到了常见检测指标的个体内和个体间生物学变异<sup>[6-7]</sup>。 $CV_A$  主要是指分析精密度，可用累计在控室内质控数据得到。计算  $CV_A$  时应该使用医学决定水平的质控物。 $CV_P$  是最难控制的部分。标本采集姿势、标本来源、抗凝剂(防腐剂)类型、止血带的使用、标本运送的时间和温度、离心时间和离心力及保存条件等都是  $CV_P$  的来源。为了减少  $CV_P$ ，应该做到患者准备标准化，特别是标本采集时间和姿势；对标本采集程序标准化，包括标本类型、容器和止血带使用时间；对标本运送、处理和保存标准化。

对慢性肾炎患者的连续监测结果进行追踪，患者于 2013 年 7 月 8 日首次到本院就诊，经检查诊断为慢性肾功能不全，采用白令胶囊、包醛氧淀粉胶囊、益气维血胶囊进行保守治疗治疗约 3 个月(20130930)后，其 TP、ALB、ALT 和 CREA 有显著性改变。TP、ALB 和 ALT 的临床意义尚不明确，CREA 由治疗前的 167.9  $\mu\text{mol/L}$  下降到 139.3  $\mu\text{mol/L}$ ，相差 17.3%，大于 95%RCV(15.3%)，说明前后 2 次结果的差值除去了  $CV_I$  和  $CV_A$ ，差异仍具有统计学意义，临床上也有意义，提示患者经过药物治疗后肾脏功能有所改善。值得注意的是，患者在治疗 3 个月后 UREA 从 7.2 mmol/L 也下降到了 5.6 mmol/L，差值的显著性虽然只有不到 80%，但是联合 CREA 的变化，也可认为 UREA 的改变具有临床意义。因此也说明在使用生物学变异评估检测结果或者连续监测结果变化的时候不能孤立地看统计学的显著性，还应联合考虑相关指标和指标的临床

意义。

实验室检测项目是很多慢性疾病的诊断依据和监测指标，越来越多的临床医生在解读检验结果时会考虑到  $CV_I$  和  $CV_A$ ，但是由于没有将这些变异量化并体现在检验报告单上，临床医生往往只能进行大概估计，有时候甚至会产生疑惑。目前，大部分检验科都是采用上下箭头来提示异常结果，没有对变异进行量化。建议检验科可以在实验室信息管理系统(LIMS)中插入 RCV 的计算公式，并可使用各种符号来报告检验数据帮助临床医生解读结果。

### 参考文献

- [1] Cembrowski GS, Tran DV, Higgins TN. The use of serial patient blood gas, electrolyte and glucose results to derive biologic variation: a new tool to assess the acceptability of intensive care unit testing[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(10):1447-1454.
- [2] 胡丽涛, 何法霖, 王薇, 等. 生物学变异在患者系列结果改变评价中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6): 153-155.
- [3] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [4] 曾蓉, 王薇, 王治国. 生物学变异数据在临床检验中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 116-118.
- [5] 杨雪, 王治国. 临床检验项目的生物学变异[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(2): 4-6.
- [6] 曾洁. 常规生化检验项目分析前变异、个体内生物学变异和参考区间的研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010.
- [7] 王治国. 生物学变异与参考区间[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

(收稿日期: 2015-04-25 修回日期: 2015-07-15)

# 欢迎投稿

# 欢迎订阅