

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.21.014

两种不同检测系统 C 反应蛋白测定结果的比对与偏倚评估

田 原,张靓男,胡志东[△]

天津医科大学总医院检验中心,天津 300052

摘 要:**目的** 探讨实验室不同检测系统测定 C 反应蛋白(CRP)的结果是否具有可比性,检测结果偏差是否在允许范围内,以保证检测结果的准确与一致。**方法** 以检测系统 Beckman IMMAGE-800 全自动免疫分析仪为参比仪器(X),即时检测设备普门 PA-900 特定蛋白分析仪为待评仪器(Y)。参考 CLSI EP9-A2 文件,选取 8 份不同水平范围的标本,分别在两个检测系统上同时测定 CRP,连续测定 5 d,记录结果。进行方法学比对、相关性分析和预期偏倚估计,判断偏倚是否可以接受。**结果** PA-900 与 Beckman IMMAGE-800 测定 CRP 项目的结果具有良好的相关性($R^2 \geq 0.95$),偏倚在医学决定水平(10、20、100 mg/L)处可以接受。**结论** 在严格按照操作规程做好质控的基础上,该实验室两种不同 CRP 检测系统结果具有可比性,能满足实验室结果一致性的要求。

关键词:C 反应蛋白; 检测系统; 方法比对

中图法分类号:R446.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)21-3121-03

Comparison and bias estimation of CRP results measured by two different detection systems

TIAN Yuan,ZHANG Liangnan,HU Zhidong[△]

Laboratory Center,General Hospital of Tianjin Medical University,Tianjin 300052,China

Abstract: Objective To investigate whether the CRP results detected by two different detection systems in the laboratory having the comparability and whether the CRP detection results bias being in the permissible range in order to ensure the accuracy and coincidence of the detection results. **Methods** The Beckman IMMAGE-800 automatic immune analyzer served as the reference instrument (X),the point of care testing equipment PA-900 specific protein analyzer served as the evaluated instrument (Y). According to the United States National Clinical Laboratory Institute (CLSI) EP9-A2 document,each 8 samples with different level ranges were selected,CRP was simultaneously detected by two detection systems for successive 5 d and the results were recorded. The methodological comparison,correlation analysis and expected bias estimation were conducted. Then whether the bias being acceptable was judged. **Results** The CRP results detected by PA-900 Beckman IMMAGE-800 had good correlation ($R^2 \geq 0.95$),and bias was acceptable at medical decision levels (10,20,100 mg/L). **Conclusion** Based on doing good quality control strictly according to the operating procedures,the results of two different CRP testing systems in the laboratory have the comparability and meet the requirements of consistency.

Key words:C-reactive protein; detection system; method comparison

C 反应蛋白(CRP)作为一种急性时相反应蛋白,临床应用前景广阔^[1]。近几年,即时检测(POCT)CRP 检测技术飞速发展。POCT 仪器具有体积小、快速、用血量少等优越性。本研究中普门 PA-900 特定蛋白分析仪,即属于此类型设备,但存在缺乏权威的对照实验,出厂产品缺少统一的国家标准,检验报告规范化也不够完善等问题^[2]。此外,不同检测方法、不同仪器之间的 CRP 测定结果也往往存在差异^[3],不利于临床对该指标的应用,因此同一项目不同仪器间测定结果的比对显得尤为重要。本研究根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)EP9-A2 文件对新投入使用的 PA-900 特定蛋白分析仪与 Beckman IM-

MAGE-800 特种蛋白分析仪的 CRP 测定结果的一致性进行分析评估,避免不同 CRP 检测设备间存在的检测误差混淆临床医生对检验结果的判读。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 贝克曼库尔特 Beckman IMMAGE-800 特种蛋白分析仪及其配套试剂盒和第三方质控品(伯乐);普门 PA-900 其配套试剂盒和质控品。Beckman IMMAGE-800 为参比仪器(X),普门 PA-900 为待评仪器(Y)。Beckman IMMAGE-800 的检测原理为速率散射比浊法,普门 PA-900 的检测原理为胶乳增强免疫散射比浊法。

1.2 标本来源 收集 40 例无明显溶血、脂血及黄疸

的新鲜血清标本,每天各检测 8 例患者标本,在连续的 5 d 中完成,40 例标本水平尽可能覆盖整个有临床意义的范围并均匀分布,至少 50% 标本的测定结果处于实验室的参考区间之外。

1.3 方法

1.3.1 质量控制 采用各自的质控品在两台仪器上做室内质量控制,确保质控结果在允许范围内。

1.3.2 操作方法 按照 CLSI 批准的 EP-9A2 文件操作,在两台仪器中作双份标本平行测定,且须在 2 h 内完成。第 1 次测定次序为 1~8,第 2 次反向顺序检测为 8~1,IMMAGE-800(X)和普门 PA-900(Y)两种方法测定结果分别用 X_{ij} 和 Y_{ij} 表示(i 为标本号,1~40; j 为双份测定次数,1 或 2)。

1.4 数据收集及统计学处理

1.4.1 按文件 EP-9A2 进行方法内和方法间离群值检查 分别计算方法内绝对偏差($\overline{DX}$ 、 $\overline{DY}$)、相对偏差($\overline{DX'}$ 、 $\overline{DY'}$)、方法间绝对偏差($\overline{E}$)、相对偏差($\overline{E'}$),以上述差值的 4 倍作为标准化的检测界限。如果方

法内或方法间绝对偏差超过允许界限,需要观察相对偏差是否超过相对偏差的允许界限。如果同时超过判定为离群点,应该删除。离群点数量不能超过 2.5%,否则必须查明原因补齐数据或停止试验另做 40 个新标本。

1.4.2 统计学处理 用 Excel 统计分析软件对两种不同检测系统测定的 CRP 测定结果进行相关回归分析,计算出两方法间 CRP 的回归方程 $Y=a+bX$,结合 CRP 不同医学决定水平,计算预期偏倚 $B_c=a+(b-1)X_c$ 及 B_c 的 95% 可信限,判断两台仪器测定结果是否具有 consistency。

2 结果

2.1 离群点检查 参考 EP-9A2 文件进行方法内和方法间离群值检查程序,本次试验待评仪器普门 PA-900 各有 1 个点超出绝对偏差 $4\overline{DY}$ 和 $4\overline{E}$,但未超出相对偏差 $4\overline{DY'}$ 和 $4\overline{E'}$,未发现方法内和方法间离群点。见表 1。

表 1 控制限及离群点计算表

项目	参比方法				待评方法				两种方法之间			
	$4\overline{DX}$	绝对偏差离群点	$4\overline{DX'}$	相对偏差离群点	$4\overline{DY}$	A	$4\overline{DY'}$	B	$4\overline{E}$	A	$4\overline{E'}$	B
CRP	2.8	无	0.05	无	3.6	1	0.12	无	17.4	1	0.45	无

注:A 为超过绝对偏差允许范围数;B 为超过相对偏差允许范围数

2.2 相关性分析及相关系数 Beckman IMMAGE-800 参考检测系统(X),PA-900 为待评检测仪器(Y),二者测定结果进行相关性回归分析,计算出 R^2 以及直线回归方程,见图 1。本次研究 CRP 项目的 $R^2 \geq 0.95$,由此说明比较方法的取值范围足够宽,误差的影响可以忽略不计。

2.3 预期偏倚评估 将 CRP 不同医学决定水平 X_c 代入回归方程,计算预期偏差 B_c 及其 95% 的可信限,以判断待评检测系统测定结果的临床可接受性和参比系统的一致性。美国 CLIA'88 未规定 CRP 的允

许误差,本研究根据参考文献以及临床实践经验暂定 CRP 总误差(TE_a) $\leq 10\%$ 为判断标准,以小于或等于 $1/2 TE_a$ 作为本实验室可接受误差标准,见表 2。

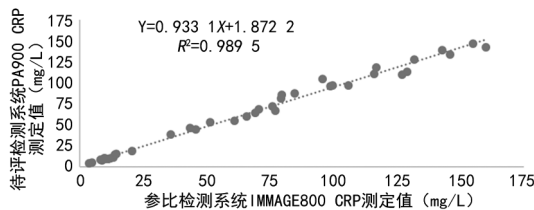


图 1 相关性分析散点图

表 2 PA-900 测定 CRP 结果临床可接受性评价

仪器	回归方程	X_c (mg/L)	B_c	B_c 95% 可信限		可接受误差	可接受性判断
				下限	上限		
PA-900	$Y=0.933 1X+1.872 2$	10	1.20	-0.8	3.2	0.5	接受
		20	0.53	-1.3	2.3	1	接受
		100	-4.80	-6.4	-3.2	5	接受

注:预期偏倚,即 $B_c=a+(b-1)X_c$;各医学决定水平处的可接受误差,即 X_c 可接受误差= $X_c \times (1/2 TE_a)$

3 讨论

CRP 是天然免疫系统的重要成分^[4],具有激活补体、促进吞噬和免疫调理作用。近年来,研究发现 CRP 不仅仅用于炎症诊断,以及细菌感染与病毒感染的鉴别,其在心血管疾病、自身免疫性疾病、代谢性疾

病^[5-7]的早期诊断与风险评估中发挥了重要作用。

目前,检测 CRP 的实验室检测方法很多,常用的有免疫透射比浊法、速率散射比浊法、胶乳增强免疫散射比浊法等,基于以上检测原理的 CRP 血清检测和全血检测设备在临床应用也日渐普及。本科室使

用的 Beckman IMMAGE-800 特种蛋白分析仪可批量、准确测定血清标本 CRP 水平。血清 CRP 检测方法因其存在抽血困难,用血量多,检测前处理时间长等缺点,不利于临床及时、迅速诊治病情。而快速 CRP 特定蛋白分析仪普门 PA-900 可检测血清、血浆、全血或末梢血标本,具有操作简便、快速、用血量少等优点,尤其适合于儿科门诊、急诊检验。IMMAGE-800 全自动免疫分析仪采用了速率散射比浊原理,具有很好的准确性和精密度,该仪器一直参加室间质评活动,成绩优秀,故将此仪器作为参考检测系统。本次试验中,离群点检查未发现方法内和方法间离群值,可以进行下一步相关性分析。比对试验检测 CRP 项目的 $R^2 \geq 0.95$,说明比较方法的数据范围合适,可用简单的直线回归来估计斜率和截距。计算的直线方程结果显示比对结果具有较高的相关性。将不同医学决定水平值(X_c)代入相应回归方程,计算出预期偏差,通过与可接受偏差的比较,判定参比仪器 PA-900 检测结果的临床结果可接受性。结果表明在医学水平为 10 mg/L、20 mg/L 时,允许误差落在预期误差 95%可信区间的上、下限之间,说明在这个医学水平时,试验方法和比较方法相当,偏倚可以接受。在医学水平为 100 mg/L 时,可接受性误差均高于预期误差 95%可信区间的上限,偏倚可以接受。

新投入使用的 PA-900 作为待评仪器,具有血清/血浆和全血不同检测模式。本次比对试验中,笔者采用血清/血浆模式与 IMMAGE-800 特定蛋白分析仪进行新鲜血清标本测定,方案 EP-9A2 是科学且适用的。尽管有研究按照相同方案做过全血与血清 CRP 检测结果的相关性分析^[7],考虑到 EP-9A2 文件用于“评价测定同一被测物的两种方法之间的偏倚”这一特性,因此针对 PA-900 全血模式下测定结果是否也具有可比性,后续开展了该仪器不同模式下测定结果的一致性研究:该仪器全血模式下和血清/血浆模式下测定 CRP 结果也具有良好相关性。有研究表明,血细胞比容是造成全血 CRP 结果与血清 CRP 结果具有较大差异的主要影响因素,尤其在高水平下,全血模式下和血清/血浆模式下测定 CRP 结果相关性呈明显下降^[8-9]。本次 PA-900 不同模式下 CRP 相关性研究中,尽管样本数量(40 例)具有一定统计意义,但后续试验水平范围分布尚具有一定局限性,且并未将数据进行分组分析,造成后续研究未发现血细胞比容对 CRP 测定结果的影响。参照以往研究并总结此次比对经验,建议使用全血 CRP 检测时,应计算出最佳理论血细胞比容或者通过校正公式进行校正^[10-11],或采用实时动态 BCV 算法测定^[12]可使不同仪器间检测结果的可比性提高,尤其是在珠蛋白生成障碍性贫

血发生率较高的地区。

综上所述,通过对普门 PA-900 特定蛋白分析仪和 Beckman IMMAGE-800 特种蛋白仪进行方法学比对、相关性分析和预期偏倚评估,以及 PA-900 不同模式下测定结果的相关性研究,得到了两台仪器测定 CRP 结果差异的可接受性试验依据和偏倚的评价管理依据。同时,通过比对试验,将 POCT 设备普门 PA-900 纳入本实验室质量管理体系中,提供准确、一致的 CRP 检测结果,能更有效地为疾病的鉴别诊断、病情监测及预后提供依据。

参考文献

- [1] 麻雅婷,李新军,杨明,等. C 反应蛋白的研究进展及临床应用[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2015,4(4):997-1002.
- [2] 高阳,张景春,康熙雄. POCT 产品在新政策下的质量控制需求[J]. 中国医疗器械信息,2017,23(11):18-21.
- [3] 雷艳梅,刘集鸿,罗浩元. 血细胞比容校正前后 Quikread 仪和 Image 分析仪 C 反应蛋白检测结果比对试验[J]. 检验医学与临床,2017,14(1):99-101.
- [4] PFORTMUELLER C A, MEISEL C, FUX M, et al. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers[J]. Intensive Care Med Exp,2017,5(1):49-54.
- [5] LI Y, ZHONG X, CHENG G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis[J]. Atherosclerosis,2017,259:75-82.
- [6] 韩杨,崔天益,程贵莲,等. C 反应蛋白与自身免疫性疾病[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(11):876-878.
- [7] 张黎霞,邹洪兴,莫丹. 脂代谢紊乱与 CRP 水平变化对 T2DM 合并 CHD 患者的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(2):228-230.
- [8] 韩泽平,何金花,黎毓光,等. 实验室快速全血及常规血清 C-反应蛋白检测结果的可比性分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(21):2843-2846.
- [9] 唐伟,李多孚,彭洪霞. 红细胞压积对床旁检测全血 C 反应蛋白的影响[J]. 检验医学与临床,2014,11(7):969-969.
- [10] 曾凤群,丘仲柳,利雯秀,等. 全血与血浆标本 CRP 检测的对比分析[J]. 中外医学研究,2016,14(20):4-6.
- [11] 王平,高云,王利民,等. 两种方法检测全血 C-反应蛋白在儿童感染性疾病中的应用[J]. 中国妇幼保健,2017,32(22):124-126.
- [12] 汪怀周,陈燕,岳展伊,等. C 反应蛋白测定两种检测系统间结果的比较[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(3):127-130.

(收稿日期:2019-04-03 修回日期:2019-06-26)