

# 低密度脂蛋白胆固醇检测试剂盒方法学比对研究

袁玉亮(北京市大兴区中医院 102618)

**【摘要】 目的** 探讨临床检验实验室中不同检验方法之间科学的方法学评价方法。**方法** 本文以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒为例,选择了瑞士罗氏(Roche)、日本奥林巴斯(Olympus)与北京利德曼(Leadman)3个厂家的试剂盒进行方法学比对,分别以 Roche LDL-C、Olympus LDL-C 与 Leadman LDL-C 同时检测 125 例正、异常患者血清,通过 EP evaluator 软件中的 Method Comparison 模块对检测结果进行了定性(QMC)及定量(AMC)方法学比对分析。**结果** Leadman LDL-C 试剂与其他两家试剂检测结果较为相符,相关性亦较好。AMC 分析表明 Leadman 与 Roche LDL-C 的相关性良好,其 Deming 回归方程为: $Y=0.982X+0.0551$ ,相关系数  $r=0.9949(r>0.975)$ ;与 Olympus LDL-C 的相关性较好, Deming 回归方程为: $Y=1.070X-0.209$ ,相关系数  $r=0.976$ 。QMC 分析表明 Leadman 与 Roche LDL-C 的相符程度较好,符合度为 83.2%, Cohen's Kappa=85.8%(>75%);Leadman 与 Olympus LDL-C 的相符程度良好,符合度为 88.3%, Cohen's Kappa=81.3%,二者测值亦较为接近。**结论** EP evaluator 软件是临床检验实验室在引入新方法或者新的检验系统进行方法学评价的有效方法。

**【关键词】** LDL-C; EP evaluator; 定量方法学比对; 定性方法学比对  
**中图分类号:** R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2010)03-0221-03

**Research on method comparison on different low density cholesterol analysis** YUAN Yu-liang. Daxing District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100076, China

**【Abstract】 Objective** To explore an easy and scientific method of comparing different analysis systems in clinical laboratory. **Methods** Low density cholesterol analysis kit was set as an example. We selected LDL analysis kits from Roche, Olympus and Leadman and compared three analysis kits by EP evaluator software. We tested 125 normal and patient serum by three methods, and then put all the data into the software. The data was analyzed by quantitative method comparison (AMC) and qualitative method comparison (QMC). **Results** QMC showed that Leadman had good relevance with both Roche and Olympus. Deming linear regression:  $Y(\text{leadman})=0.982X(\text{Roche})+0.0551$ , with the correlation coefficient of 0.9949;  $Y(\text{leadman})=1.070X(\text{Olympus})-0.209$  with the correlation coefficient of 0.976; QMC showed that Leadman had good conformity with both of the other methods. The conformity factor of Leadman and Roche was 83.2%, Cohen's Kappa factor of Leadman and Roche was 85.8%; Conformity factor of Leadman and Olympus was 88.3% and Cohen's Kappa factor was 81.3%. **Conclusion** EP evaluator is a good and efficient protocol for clinical laboratory to evaluate new method or new system.

**【Key words】** LDL-C; EP evaluator; QMC; AMC

临床和流行病学研究证明血清中 LDL-C 与冠状动脉粥样硬化有密切的正相关<sup>[1,2]</sup>。在 1986 年病理学家们就研究证明 LDL-C 浓度越高时动脉粥样硬化损伤的程度越大,粥样硬化程度越小,测到血清中 LDL-C 也低<sup>[3]</sup>。美国国家胆固醇教育计划(NCEP)将 LDL-C 作为脂类疾病分类和风险预测的一重要指标。为提高 LDL-C 测检水平,国内外对 LDL-C 测定方法进行广泛的研究并不断改善,大体可以分为:等密度超速离心法、色谱法、琼脂糖电泳染色法、化学沉淀法、Friedewald 公式计算法<sup>[4]</sup>。近年来随着自动化分析仪的日益普及,适用于自动化分析的 LDL-C 直接测定法被开发出来,直接测定法中又分为选择性遮蔽法及消除法。Leadman 试剂采用 LDL-C 直接测定法-消除法为反应原理,在对照试剂中,分别选择了与 Leadman 相同反应原理的 Roche LDL-C 试剂、Olympus LDL-C 试剂。为了比较 Leadman LDL-C 试剂与其他厂家 LDL-C 试剂的相符程度,本文进行了 Leadman 试剂与其他厂家试剂方法学比对的研究。

对于临床实验室的标准化实验方案早在 1999 年时由美国临床实验室标准化委员会就曾提出了一系列的评价方案(Evaluation Protocol, EP)文件,包括精密度(EP5)、线性(EP6)、

方法学比对(EP9)<sup>[6]</sup>、抗干扰(EP7)等评价方案,它的作用是约束临床实验室的工作不断迈向标准化和科学化,是一个先进、科学、有效的评价系统。本文实验数据以国际临床实验 EP 系列文件应用软件(EP evaluator)进行评价,EP evaluator 软件的实验设计依据是 EP 最新的系统文件,基于 EP 系统,EP evaluator 软件为用户提供了更为科学有效的评价工具<sup>[7]</sup>。本文以 EP evaluator 软件中的定量方法学比对(AMC),定性方法学比对(QMC)两方面对 LDL-C 进行了方法学比对分析。

## 1 方 法

- 1.1 仪器及试剂盒 仪器选择 Olympus 5400。
- 1.2 实验方法 在 Olympus 5400 上,设定通道及参数。各试剂盒分别用自带标准液定标后,首先检测 Leadman 40 项低、中、高值质控品各 3 次,检测质控结果合格(在质控靶值范围)后,检测血清样本 125 例。将实验结果输入 EP evaluator 分析软件进行 AMC、QMC 分析。

## 2 结 果

- 2.1 与 Roche 试剂的方法学定量相关性分析 Leadman LDL-C 与 Roche LDL-C 定量分析结果见图 1,图 1A 中显示了数据的散点图,将 Yi(Leadman 测值)与 Xi(Roche 测值)作图,

可以直观的显示数据的集中趋势及离散程度;通过图 1A 可以看出,二者测值集中趋势很明显,图中的红色虚线为判断离群点的界限(依据 CLIA88 要求偏差为±10%以内),图中未见离群点。EP 软件给出线性回归(Deming)(EP evaluator 软件的线性回归模型利用 Deming 回归法,其与常规最小二乘法回归的区别是此回归模型考虑了自变量(X)的测量误差,通常在临床实验中的参考方法在测量中同样存在测量误差,因此 Deming 回归模型更适用于临床实验的回归分析。)结果为: $Y=0.982X+0.0551$ ,标准误差 0.1247;相关系数  $r=0.9949>0.975$ ,说明二者相关性良好。图 1B 偏倚分析图是将 $(Y_i-X_i)$ 与 $X_i$ 作图,计算平均偏倚。平均偏倚显示了两方法间的偏差程度。图中黑色虚线显示了两方法的平均偏倚,接近 0,说明两种方法测值偏差很小。

另外在表 1 中列出了医学诊断点的预期值,其中 X 值是依据罗氏说明书给出的参考医学诊断点,Y 值根据回归方程计算所得。可以看出 X 值均在 Y 预期值的 95%的置信区间范围内,说明 Y 预期值与 X 值在统计学上是相当的。Leadman LDL-C 与 Roche LDL-C 试剂在临床应用上不会对诊断造成偏差。

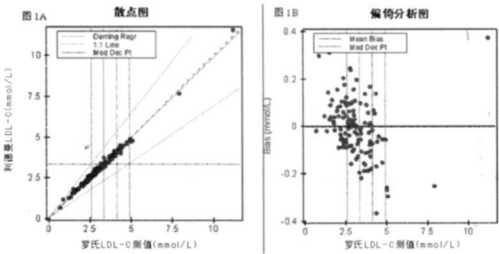


图 1 Leadman LDL-C & Roche LDL-C 定量方法学分析图

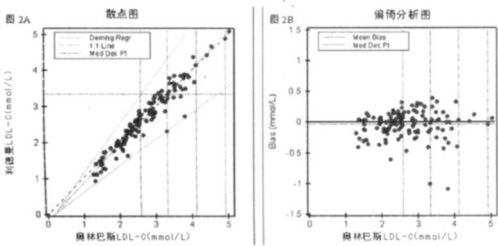


图 2 Leadman LDL-C 与 Olympus LDL-C 定量方法学分析

2.2 与 Olympus LDL-C 的方法学定量相关性分析 图 2 显示了 Leadman LDL-C 与 Olympus LDL-C 定量分析结果。图 2A 的散点图可以看出二者集中趋势较明显,个别值散落在边界附近,但并未离群。EP 软件给出的线性回归方程:Deming 回归: $Y=1.070X-0.209$ ,相关系数: $r=0.976>0.975$ ,两种方法的相关性良好。图 2B 散点图中可以看出 Leadman LDL-C 试剂与 Olympus LDL-C 试剂测值偏差较小,平均偏差接近 0。表 1 的医学诊断点的偏倚分析结果显示二者在诊断点的测值在统计学意义上相当(X 值介于 Y 的 95%置信区间内)。Leadman LDL-C 与 Olympus LDL-C 试剂在临床应用上不会对诊断造成偏差。

2.3 Leadman 试剂与各试剂的定性方法学分析 参照 Roche 试剂的说明书,将 LDL-C 的浓度分为 5 组,见表 2。

2.3.1 Leadman LDL-C 与 Roche LDL-C 的 QMC 分析 将 Leadman 及 Roche LDL-C 试剂测值按照表 2 标准分组,结果列在表 3 中。为了直观的反应分组结果,软件以气泡图的形式作图,见图 3(Reference 为 Roche LDL-C 试剂,Test 为 Lead-

man LDL-C 试剂)。

表 1 Leadman LDL-C 与 Roche LDL-C 医学诊断点预期值分析

X 法 医学诊断点	Y 法 预期医学诊断点	95%置信区间	
		低值	高值
2.59	2.561	2.528	2.595
3.34	3.364	3.320	3.407
4.12	4.198	4.128	4.267
4.92	5.054	4.953	5.154

表 2 Roche 说明书中 NCEP 对 LDL-C 参考区间的建议

NCEP 对 LDL-C 参考区间的建议	测值
1 <2.59 mmol/L	最佳
2 2.59~3.34 mmol/L	接近最佳
3 3.37~4.12 mmol/L	临界高值
4 4.14~4.89 mmol/L	高
5 ≥4.92 mmol/L	非常高

表 3 Leadman LDL-C 试剂与 Olympus LDL-C 医学诊断点预期值分析

X 法 医学诊断点	Y 法 预期医学诊断点	95%置信区间	
		低值	高值
2.59	2.561	2.528	2.595
3.34	3.364	3.320	3.407
4.12	4.198	4.128	4.267
4.92	5.054	4.953	5.154

表 4 Leadman LDL-C 试剂与 Roche LDL-C 数据表

测试方法	参照方法					
	1	2	3	4	5	总计
1	39	—	—	—	—	39
2	4	34	1	—	—	39
3	—	1	30	2	—	33
4	—	—	1	7	4	12
5	—	—	—	—	2	2
总计	43	35	32	9	6	125

注:排除式缺换数:0。

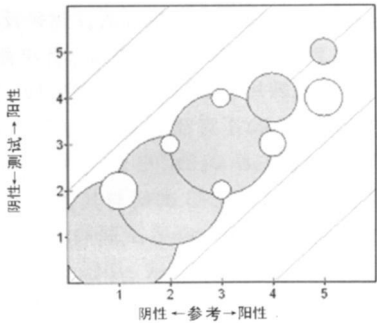


图 3 Leadman LDL-C & Roche LDL-C 定性气泡图

测试方法	参照方法					总计
	1	2	3	4	5	
1	61	3	—	—	—	64
2	6	31	1	—	—	38
3	—	4	17	—	—	21
4	—	—	—	3	1	4
5	—	—	—	—	1	1
总计	67	38	18	3	2	128

注：排除式缺换数：0。

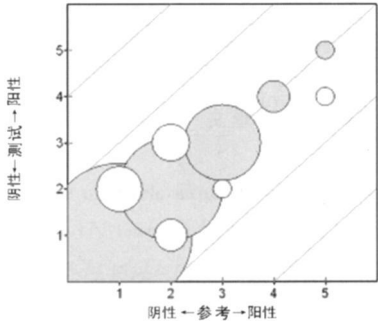


图 4 Leadman LDL-C & Olympus LDL-C 定性气泡图

图 3 中绿色气泡表明二者测值的分组结果一致，黄色结果表明二者测值分组结果不符。可以看出图 3 中大部分显现为绿色气泡，计算符合度(符合度=实验结果相符的总数/实验总数)为 83.2%，二者测值结果分组较为一致。同时软件对数据进行对称性分析，结果显示 Leadman 试剂测值低于 Roche 试剂的比率为 5.6%，高于 Roche 试剂测值的比率为 4.8%，通过软件的对称性检验。另外，软件还对数据进行了 Cohen’s Kappa 分析(Cohen’s kappa:对同一对象多次测量或多人测量时会 出现测量偏倚(measurement bias)，Cohen’s Kappa 是一种被广泛接受的判定一致性强度的算式，其判定标准为：-1~0 为没有一致性、0~0.20 为轻度、0.21~0.40 为一般、0.41~0.60 为中等、0.61~0.80 为明显、0.81~1 为几乎完全一致。软件以 0.75 为判断标准)，其 Cohen’s Kappa=85.8%>75%，说明两组数据在统计学上较为相符。

2.3.2 Leadman LDL-C 与 Olympus LDL-C 的 QMC 分析

(上接第 220 页)

菌引起严重感染的首选药物。结果显示，铜绿假单胞菌对氨苄西林、复方新诺明的耐药率分别为 95.9%、94.5%，与张春平等<sup>[6]</sup>报道相近。根据本研究结果，临床治疗时不应选用。

为提高治疗效果，减少耐药菌株的产生，延长抗菌药物使用寿命，经常监测本地区及本单位病原菌的药物敏感性及其耐药性，并根据药敏试验结果有针对性地选用抗菌药物，对降低细菌耐药率，有效控制医院感染有重要意义。

参考文献：

[1] Gutierrez-Urbon O, Requena-Rodriguez MJ. Isolation of multi-resistant carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* (VIM-2) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* (SHV-2) of a perianal ulcer in a patient with hematological disease[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2005, 23(9): 574-575.

[2] Ohritsch MD, Fish DN. Nosocomial infections due to mul-

Leadman LDL-C 与 Olympus LDL-C 试剂的定性分析同 2.3.1,表 5 显示二者测值的分组情况,图 4 直观的反应表 5 的分组结果。计算 Leadman 试剂与 Olympus 试剂相符性为 88.3%，数据通过软件的对称性检测，其 Cohen’s Kappa=81.3%>75%，说明两组数据在统计学上较为相符。

3 结 论

本文以评价 Leadman LDL-C 试剂与 Roche、Olympus 试剂临床测值的相符性为例，通过定性方法学比对及定量方法学比对两种模型系统全面的验证了不同检测系统之间的相关性。本实验的测值结果用 EP evaluator 软件进行评价，EP 评价结果显示 Leadman LDL-C 试剂与 Roche、Olympus 试剂测值均较为相符，在临床应用方面具有相同的诊断意义。可见 EP evaluator 作为临床医学实验室评价新引入方法或者系统具有方法科学，简单易行的优点，在此推荐给同行以供参考。

参考文献：

[1] Assmann G, Jabs HU, Kohnert U, et al. L-cholesterol determination in blood serum following precipitation of LDL with polyvinylsulfate[J]. Clin Chim Acta, 1984, 140(1): 77-83.

[2] Idemudia J, Ugwuja E. Plasma lipid profiles in hypertensive nigerians[J]. Int J Cardiovasc Res, 2009, 6(2): 2

[3] Wielland h, Seidel D. J Lipid Res, 1983; 24: 904-909

[4] 石应元, 董明国. 血清低密度脂蛋白胆固醇直接测定法与 Friedewald 公式计算法的对比分析[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(4): 396-397.

[5] EP9-A2. Method comparison and bias estimation using patient samples: Approved Guideline-Second Edition, 2002

[6] Carol S. Norton-Wenzel. EP Evaluator, CD ROM, Release 6. Kennett Square, PA; David G. Rhoads Associates, CD ROM, manual of 415 pages plus 7 NCCLS Guidelines[J]. Clin Chemy, 2005, 51(6): 1085-1086.

(收稿日期:2009-08-22)

(本文编辑:吴小莹)

tidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options [J]. Psarmacotherapy, 2005, 25(10): 1353-1364.

[3] 孙丽君,郑辉,韩斌.耐亚胺培南铜绿假单胞菌医院感染现状及监测[J].中华医院感染学杂志,2005,15(9):1058-1060.

[4] 周立新,张秀平,方滨,等.重症监护病房感染患者铜绿假单胞菌的分离与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2004,14(7):807-808.

[5] 王继东,周丽珍,宫玲玲,等.铜绿假单胞菌的多重耐药基因研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(3):241-244.

[6] 张春平,喻华,刘华,等.铜绿假单胞菌感染分布及耐药性动态变迁[J].中华医院感染学杂志,2008,18(1):121-123.

(收稿日期:2009-07-31)

(本文编辑:周晓凤)