

两种产前血清学筛查系统的可比性研究

许芳¹, 张敏¹, 王玉萍¹, 付夏¹, 朱翔¹, 凌利², 武其文¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 检验科; 2. 产前诊断中心, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨两种检测系统对血清学产前筛查标志物甲胎蛋白(AFP)、游离β-人绒毛膜促性腺激素(free-β-HCG)检测结果的可比性和唐氏综合征筛查检出率, 评价两种系统筛查结果是否具有的一致性。方法: 选取60例中孕期妇女血清标本, 分成2份, 分别利用广州丰华TALENT II型筛查系统和PE公司Auto DELFIA1235筛查系统进行血清标记物AFP和free-β-HCG的检测, 利用系统自带的筛查软件分别计算评估胎儿患唐氏综合征的风险值, 并对结果进行统计分析。结果: 两种筛查系统测定AFP、free-β-HCG的结果经配对t检验, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 两系统检查结果的相关系数(r)均 > 0.985 ($P < 0.001$), 偏倚在允许范围。两种系统唐氏综合征筛查阳性结果按临界风险、高风险分丰华系统为9例和5例, PE系统为13例和5例, 经秩和检验差异无统计学意义($P > 0.05$)。两种筛查系统对唐氏综合征的检出率, 丰华为2例, PE为3例, 经McNemar χ^2 检验差异无统计意义($P > 0.05$)。结论: 两种筛查系统尽管检测方法原理不尽相同, 但筛查结果基本一致, 本科室使用的国产血清学筛查系统能满足临床需要。

【关键词】产前筛查; 时间分辨免疫荧光法; 唐氏综合征; 甲胎蛋白; 游离β-人绒毛膜促性腺激素; 可比性实验

【中图分类号】R 714 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.06.018

Comparative analysis of the two prenatal serological screening systems

XU Fang, ZHANG Min, WANG Yuping, FU Xia, ZHU Xiang, LING Li, WU Qiwen

Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the comparability, consistency and positive detection rate of test results of human serum α -fetoprotein (AFP) and free- β -Human chorionic gonadotropin (HCG) by two detection systems in screening Down's syndrome. **Methods:** The serum samples collected from 60 women in middle pregnancy were randomly divided into two groups. Samples in one group were detected with TALENT II system manufactured by Guangzhou Fenghua Biotechnology Co. Ltd (Fenghua system) and those in another with AutoDELFI1235 system supplied by Finland Perkin Elmer Wallac (PE system). Both the AFP and free- β -HCG levels were measured and calculated with the software equipped with the system itself to estimate the risk values of Down's syndrome and the results were statistically analyzed. **Results:** Paired t-test indicated difference between the two systems concerning the measured serum AFP and free- β -HCG levels ($P < 0.001$). The correlation coefficient (r) was > 0.985 yet the bias was within allowable scope. The critical and high risks for Down's syndrome were 9 and 5 cases, 13 and 5 cases respectively by Fenghua system and the PE system, with no significant difference by rank-sum test ($P > 0.05$). Fenghua system and PE system revealed Down's syndrome in 2 and 3 cases, respectively, yet the difference was not significant by McNemar's test ($P > 0.05$). **Conclusion:** The two kinds of screening system are different in principles, yet the two systems can lead to similar results, suggesting that the domestic instrument used in our laboratory may meet the clinical needs in prenatal screening.

【Key words】 prenatal screening; time-resolved fluoroimmunoassay; Down's syndrome; AFP; free- β -HCG; comparative study

唐氏综合征又称21-三体综合征, 患儿临床特征主要表现为智力低下、眼距增宽、多发器官畸形和功能障碍, 且目前该病缺乏有效的治疗方法, 产前筛查是降低发病率的重要手段^[1]。中孕期血清学产前筛查主要通过检测母体血清标记物 AFP、 β -HCG、

uE3 等对胎儿唐氏综合征风险进行评估。当前, 临床实验室以 PE 公司产前筛查系统市场占有率较高。近年来以广州丰华为代表的国产血清学筛查系统因其价格相对低廉, 在一些实验室迅速开展。本文针对目前广泛使用的两种代表性筛查系统 (PE 公

基金项目: 弋矶山医院人才引进项目 (YR200904); 弋矶山医院三新项目 (Z1608)

收稿日期: 2017-04-23

作者简介: 许芳 (1991-), 女, 2015 级硕士研究生, (电话) 18895362636, (电子信箱) 18895362636@163.com;

武其文, 男, 副主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) yjslab@163.com, 通信作者。

司的 AutoDELFI A1235 系统和丰华 TALENT II 型系统)进行对比研究,参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)制定的 EP9-A2 文件,用中孕期孕妇血清标本对产前筛查指标的测定值进行相关分析和偏倚评估,并对唐氏综合征的筛查结果作比较研究,探讨两种系统间检测结果是否具有一致性及其临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象 筛查对象为 2016 年 1~12 月在弋矶山医院产前诊断门诊行产前检查的孕妇 60 例,年龄 20~40 岁,孕周 14~20 周。前来就诊的孕妇均由妇产科医师当面讲解产前筛查的意义,说明筛查的价值与局限性,自愿接受筛查,并签署知情同意书。取出筛查对象在 -20℃ 中冻存的血清样本,每例分装成 2 份。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 广州丰华生物有限公司 TALENT II 型时间分辨免疫荧光分析仪、芬兰 Perkin Elmer Wallac 公司的 Auto DELFIA1235 时间分辨免疫荧光分析仪 检测前血清保存于 -20℃ 冰箱中,于 1 周内完成检测。试剂分别为各自配套的试剂。质控品均为 BIO-RAD 公司的低值、中值、高值 3 个不同浓度质控血清,批号为 39171、39172、39173;筛查评估软件分别为丰华系统自带的 PRsoft 2.0、PE 系统自带的 2T-RISK。

1.2.2 检测方法 将标本及质控品在两种筛查系统的常规工作状态下检测,每份标本都用参考系统(X)和对比系统(Y)各自进行双孔测定,用分析评估软件计算唐氏综合征的风险值,实验过程严格按照说明书进行操作。筛查指标为血清学二联法检测 AFP 和 free-β-HCG 的浓度。

1.2.3 标本离群值检查 严格按照 EP9-A2 文件要求进行方法内及方法间离群值检查。若各标本 2 次测定结果的差值的绝对值小于 4 倍差值绝对值的均值,则认为方法内及方法间无离群值。

1.2.4 线性回归分析 参照 CLSI EP9-A2 评价方案,计算每个样本两种系统双孔测定结果的均值,以 PE 系统检测值为 X 轴,丰华系统检测值为 Y 轴,进行线性分析,计算线性回归方程 $Y = bX + a$ 。参考筛查系统(X)的范围是否合理,可用相关系数(r)做估算,如 $r \geq 0.975$,则认为 X 的分布范围适用,可用直线回归计算 b、a。

1.2.5 偏倚评估 计算 AFP、free-β-HCG 在厂家注明的参考值范围或检测限或医学决定水平处的可接

受偏倚(可接受偏倚 = $X_c \times \frac{1}{2}$ CLIA'88 允许偏倚)、预期偏倚 [(预期偏倚 (Bc) = $a + (b - 1) X_c$] 及 Bc 的 95% 的可信区间,判断两种系统检测结果偏倚是否可接受^[2]。

1.3 判断标准 两种系统分别依据测定的 AFP 和 free-β-HCG 的浓度利用各自评估软件计算相应指标的中位数倍数(MOM 值),并结合孕妇的出生日期、末次月经、体质量等数据评估唐氏综合征的发病风险。结果报告唐氏高风险切割值为 $\leq 1/270$,临界风险值为 $1/270 \sim 1/1000$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计描述和分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ (95% 可信区间)表示,相关分析采用直线相关分析,高风险阳性率比较采用秩和检验,高风险检出率采用 McNemar χ^2 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本离群值检查 经计算方法内离群点控制限 $4 \bar{D}_x$ AFP、 $4 \bar{D}_x$ free-β-HCG、 $4 \bar{D}_Y$ AFP、 $4 \bar{D}_Y$ free-β-HCG 分别为 2.6、1.07、4.24、1.98,无方法内离群点;方法间离群点控制限 $4 \bar{E}$ AFP、 $4 \bar{E}$ free-β-HCG 分别为 10.79、6.30,未发现离群点。

2.2 两种筛查系统测定 AFP、free-β-HCG 结果 经配对 t 检验,两种筛查系统结果间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。以 PE 检测系统测定值(X)为参照,对丰华检测系统结果(Y)进行回归统计得到的回归方程分别是 $Y_1 = 1.039X_1 + 0.997$ (AFP) ($r_1 = 0.989$, $P < 0.01$), $Y_2 = 0.967X_2 - 0.564$ (free-β-HCG) ($r_2 = 0.994$, $P < 0.01$) 均符合 EP9-A2 文件要求 ($r \geq 0.975$ 或 $r^2 \geq 0.95$) 提示丰华、PE 两系统测定 AFP、free-β-HCG 的浓度达到足够的宽度,分布范围适用,见表 1,图 1、2 显示两系统检测结果线性良好。

表 1 两种筛查系统测定 AFP、free-β-HCG 结果比较

项目	AFP/(U/mL)	free-β-HCG/(ng/mL)
丰华	38.44 ± 19.61	25.78 ± 20.44
PE	36.05 ± 18.67	27.24 ± 20.53
t	6.090	4.897
P	0.000	0.000

2.3 偏倚评估 由表 2 可见 AFP、free-β-HCG 的 Bc 符合美国临床实验室改进法案修正案 (CLIA'88) 室间质评允许误差的 1/2 的标准(可接受偏倚大于 Bc 的 95% 可信区间上限或可接受偏倚介于 Bc 的

95%可信区间内),表明实验结果尚在临床可接受范围内。

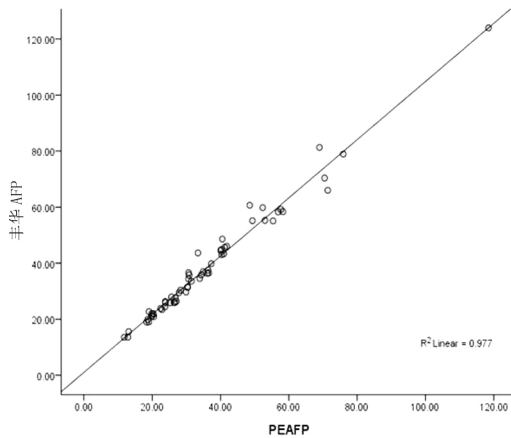


图1 两种系统 AFP 值线性分析

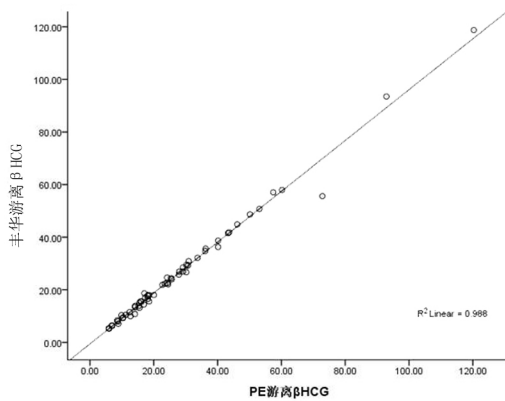


图2 两种系统 free-β-HCG 值线性分析

表2 两种系统检测 AFP、free-β-HCG Bc 及 Bc 的 95% 可信区间

项目	均值	可接受偏倚 (±10%)	Bc	Bc 的 95% 可信区间	
				下限	上限
AFP	9.0	0.9	1.03	-0.62	2.68
	28.0	2.8	1.11	-0.47	2.69
	66.0	6.6	1.25	-0.62	2.66
free-β-HCG	54	5.4	-0.74	-1.57	0.09
	161	16.1	-1.09	-1.74	-0.44
	200	20	-1.22	-1.83	-0.61

2.4 两种检测系统唐氏综合征高风险阳性率、检出率比较 经相关统计分析,两种检测系统唐氏综合征高风险阳性率、检出率差异无统计学意义,见表3、4。

表3 两种筛查系统唐氏综合征筛查阳性结果比较

风险等级	丰华	PE
低风险	46	42
临界风险	9	13
高风险	5	5

注:经秩和检验差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 两种筛查系统唐氏综合征检出率比较

丰华	PE		合计
	+	-	
+	2	0	2
-	1	57	58
合计	3	57	60

注: $P = 1.000$ 唐氏综合征检出率运用的检测方法:羊水穿刺。

3 讨论

目前临床不同实验室之间产前筛查检测结果多有差异,多项基于不同仪器产前筛查结果可比性研究^[3-4]显示,不同型号仪器检测 AFP、HCG 的结果存在差异。本研究结果显示丰华系统检测 AFP 结果高于 PE 系统($P < 0.001$),free-β-HCG 的结果低于 PE 系统($P < 0.001$)。鉴于各设备在测定 AFP、free-β-HCG 结果的准确度、精密度有所差异,本实验对 PE 系统和丰华系统检测中孕期产妇 AFP、free-β-HCG 进行方法学比对和偏倚分析,以评估其临床可接受性^[5]。

方法学比对试验是实现检测结果准确度溯源和患者标本检验结果可比性的重要途径。偏倚是指系统误差,EP9-A2 是分析评估系统偏倚的重要参考文件,主要用于不同仪器、试剂、方法检测同一标本时结果的偏倚评估和对比分析,目前在临床检验室各检验项目结果比对方面应用广泛^[6-7]。然而 AFP、free-β-HCG 在中孕期孕妇个体内和个体间的生物学变异较大,目前尚无相关文献专门报道过其医学决定水平,但有文献指出比较两种方法的允许误差并非只能单独应用医学允许误差的标准来评估精密度是否可接受^[8],也可选用厂家说明书注明的参考值范围及其检测上限作为阈值进行分析比较^[9]。

本研究参照 EP9-A2 文件采用厂家质控说明书的均值作为临界点进行比较,对两种检测系统测定 AFP、free-β-HCG 结果进行比对和偏倚评估。研究结果表明可采用厂家质控说明书的均值处的预期偏倚来判断丰华、PE 系统检测 AFP、free-β-HCG 结果是否具有可比性($r > 0.985$, $P < 0.001$);AFP、free-β-HCG 的 Bc 符合规定标准,实验结果在临床接受范围内,即两方法结果的偏倚均能被临床认可,不会导致临床医生在依据检验结果进行疾病诊断和治疗时产生严重后果^[10]。两种系统分别对 60 例标本进行检测,检出唐氏高风险数分别为丰华 2 例、PE 3 例,差异无统计学意义($P = 1.000$)。值得注意的是,本研究 PE 系统中 1 例唐氏临界风险者经羊水穿刺确诊为 21-三体综合征,这就要求我们在产前筛查中要纳入临界风险值,并且当出现临界风险时,要引起重视,以免漏诊。

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217(2017) 06 - 0573 - 03

24 例血清复发梅毒患者回顾性临床分析

郑建峰¹, 蒋法兴², 孙振燕¹, 柯烜宇¹, 章 婧¹, 周 奥¹

(1. 宣城市人民医院 皮肤科, 安徽 宣城 242000; 2. 安徽省省立医院 皮肤科, 安徽 合肥 230031)

【摘要】目的: 分析血清复发梅毒的临床与脑脊液特征, 并探讨其与神经梅毒的关系。方法: 对 24 例血清复发梅毒患者行腰穿, 进行脑脊液常规、生化、梅毒甲苯胺红不加热血清实验 (TRUST)、梅毒螺旋体明胶凝集试验 (TPPA) 检测。结果: 24 例患者中, 无症状神经梅毒患者 4 例, 疑似神经梅毒患者 9 例。脑脊液白细胞计数升高 ($\geq 5 \times 10^6 / L$) 10 例, 占 41.7%。脑脊液蛋白升高 ($> 0.5 g/L$) 5 例, 占 20.8%。结论: 血清复发梅毒与神经系统受累密切相关, 应及早腰穿进行脑脊液检测排查神经梅毒。

【关键词】脑脊液; 神经梅毒; 血清复发

【中图分类号】R 759.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.06.019

Recurrent syphilis: Clinic analysis of the serum in 24 cases

ZHENG Jianfeng, JIANG Faxing, SUN Zhenyan, KE Xuanyu, ZHANG Jing, ZHOU Ao

Department of dermatology, The people's hospital of Xuancheng City, Xuancheng 242000, China

【Abstract】Objective: To analyze the clinical picture and cerebrospinal fluid (CSF) property feature of syphilis sero-relapse, and investigate the relationship with neurosyphilis. **Methods:** Cerebrospinal fluid was obtained by lumbar puncture from 24 patients with syphilis sero-relapse, and subjected to conventional biochemical analysis, toluidine red unheated serum test (TRUST) for syphilis, Treponema pallidum particle agglutination test (TPPA). **Results:** In the 24 cases, 4 had asymptomatic neurosyphilis, and 9 were suspected neurosyphilis. Increased leukocyte count in CSF was seen in 10 cases (41.7%), and elevated CSF protein in 5 (20.8%). **Conclusion:** Syphilis sero-relapse is associated with infection of nervous system, and such patients should receive lumbar puncture for early confirmation of neurosyphilis.

【Key words】 cerebrospinal fluid; neurosyphilis; serum recurrence

收稿日期: 2017-05-08

作者简介: 郑建峰 (1982-) 男, 主治医师, (电话) 13865317392, (电子信箱) zhengjianfeng20@163.com;

蒋法兴, 男, 副主任医生, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) jiangfaxing@126.com, 通信作者。

综上所述, 两种筛查系统虽然检测方法不尽相同, 但筛查结果符合临床要求, 此外两种筛查系统间仍存在系统误差, 需加强检验前、检验中、检验后的质量控制。

【参考文献】

[1] 李博杰, 聂茹, 佟桂芬. 孕中期唐氏筛查与产前诊断的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9): 1429 - 1431.

[2] 梁英杰, 周德鹏, 李铮, 等. 根据 NCCLS-EP9-A2 方案对不同生化检测系统血清钙可比性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 558 - 561.

[3] 陈益明, 周月清, 乔悦. 不同型号仪器产前筛查 hAFP、游离 hCG β 测定结果的可比性研究[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 132 - 134.

[4] 龚智仁, 杨琦, 尹红, 等. 两种仪器产前筛查 hAFP、总 β -HCG 结果的可比性研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(5): 539 - 540,

542

[5] 田华, 顾德林. 2 台全自动生化仪对 2 项血脂检测结果的比对及偏倚评估[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(3): 401 - 403.

[6] 刘诚, 杨敏, 李耀军. 不同品牌血细胞分析仪检测结果偏倚评估与可比性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(7): 134 - 135.

[7] 刘运双, 张亚梅, 张彬, 等. 实现两种生化测定系统测定结果一致性的方法探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(1): 126 - 129.

[8] 李妍, 张立, 秦中华. 室内临床生化不同检测体系间检测结果的可比性及偏倚评估[J]. 首都医药, 2014, 381(18): 24 - 27.

[9] 杨方华, 邓芳梅, 孙丽芳. 两台化学发光仪检测人生长激素的比对分析及偏倚评估[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(21): 2807 - 2808, 2810.

[10] 乔国昱, 何亚萍. 两种免疫分析仪测定孕中期孕妇血清 AFP 和 β -hCG 结果的对比分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(6): 743 - 745.