

## 曲线拟合用于 4 台血细胞分析仪之间的非线性比对研究

覃桂芳, 谭春艳, 莫志江, 覃乃辉, 李伟平

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院

作者简介: 覃桂芳 (1956-), 女, 检验科主任, 副主任技师, 研究方向: 免疫学实验室诊断、感染性疾病分子生物学及实验室管理工作。

E-mail: qingui Fang0512@yahoo.com.cn

**【摘要】** 目的 利用非线性过程对不同血细胞分析仪之间的结果进行比对研究。方法 每天收集 5 份高、中、低不同浓度水平的病人血液样本, 每份样本分别使用 Bayer120、CD3500、BC5500 和 BC3000 血细胞分析仪进行测定, 利用 SPSS 曲线拟合 (Curve Estimation) 程序的 11 种回归模型 (包括线性模型) 对不同仪器 WBC、RBC 和 HGB 项目的测定结果进行拟合。结果 所选出的最佳模型的决定系数值均大于 0.981 (相关系数大于 0.990), 这使血细胞分析仪之间的方法比对和偏差估计更为准确可靠, 且可比对范围更广。结论 非线性比对适用于临床检验的方法比对和偏差估计。

**【关键词】** 非线性比对; 曲线拟合; SPSS; 方法比对; 偏差估计

**【中图分类号】** R 446.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806 (2009) 01-0025-04

**Nonlinear comparison study on 4 hematology analyzers using curve estimation program** QIN Gui-fang, TAN Chun-yan, MO Zhi-jiang, et al. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**【Abstract】** **Objective** To compare the measured results from 4 hematology analyzers using nonlinear procedure. **Methods** Daily 5 blood samples with high, normal and low measured values from patients were collected and analyzed respectively using 4 hematology analyzers, Bayer120, CD3500, BC5500 and BC3000. The measured results of WBC, RBC, HGB and PLT from CD3500, BC5500 and BC3000 were respectively related to Bayer120 through 11 regression models (including linear model) from SPSS curve estimation program. **Results** The coefficient of determination ( $R^2$ ) of all best regression models found out was more than 0.981, and then method comparison and bias estimation between different hematology analyzers could be made with more exact bias estimation and wider comparative range than only using linear model. **Conclusion** Nonlinear comparison is suitable for method comparison and bias estimation for clinic laboratory.

**【Key words】** Nonlinear comparison; Curve Estimation; SPSS; Method comparison; Bias estimation

许多大中型医院的检验科同时拥有多台不同型号的血细胞分析仪, 而各台仪器之间的测定结果常常不一致, 目前常用的解决方案是以其中一台较为准确的仪器为参考, 用线性回归的方法进行比对。但是, 线性比对受到仪器之间线性范围的制约, 若线性关系不强将严重影响比对结果的准确性。本文的白细胞计数项目, 不同患者之间的结果在  $0.2 \times 10^9 \sim 242 \times 10^9$  (参考仪器) 的范围内, 高值结果是低值的约 1200 倍, 而由于多种原因, 很难保证两台仪器

在如此宽的范围内一定存在较强的线性关系。本文使用 SPSS 专业统计软件的曲线拟合 (curve estimation) 功能, 找出任意两台仪器所有测定结果之间的函数关系, 不但使比对范围扩充至全部测定结果, 且比对结果更为准确。

### 1 材料与方法

**1.1 软件** SPSS 15.0 for windows.

**1.2 数据来源** (1) 血细胞分析仪分别为 Bayer120

(拜耳原装进口试剂,批号 TP81011、TP82011、TP82011;原装进口质控品)、CD3500(雅培原装进口试剂,批号 H0142B;原装进口质控品)、BC5500 和 BC3000(深圳迈瑞配套试剂和质控品,试剂批号 2008010571、2008010572、2008010573),这 4 台仪器的质控状态均为在控,其中 Bayer120 在每日三次(分析前、分析中、分析后)的高、中、低三个浓度值质控全部在控,参加卫生部临检中心室间质评测定结果与靶值十分接近,成绩合格,定为参考仪器,其他三台仪器为测定仪器。(2)分别使用以上 4 台仪器测定我院 55 份门诊和住院患者的静脉血液样本(EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝),每天大约测 5 份高、中、低各种浓度范围的样本,每份样本仅测一次,30 分钟内在 4 台仪器上完成测定。对于白细胞计数项目,不同患者之间可能出现的结果差异很大,尽量收集涵盖极低值和极高值的患者血样,见表 1。

**1.3 模型的筛选** SPSS 的曲线拟合功能内置以下 11 种模型,可以单选、多选或全选。在模型筛选过程中建议采用全选,以便软件一次用这 11 种模型进行拟合,然后输出各模型参数( $\beta_0, \beta_1, \dots$ )的估计值、方差分析表、拟合图和拟合优度等拟合结果。拟合优度包括决定  $R^2$  和 adjusted  $R^2$ , adjusted  $R^2$  达最大、模型内各个参数的估计值具有显著性( $P < 0.05$ )者为最佳模型<sup>[1,2]</sup>,可用于下一步的结果比对和校正。以下仅列出本文筛选后得出的 4 种最佳模型的公式。

Y:参考仪器的实际测定结果。

$E(Y)$ :参考仪器的结果期望均值。

X:待比对仪器(测定仪器)的实际测定结果。

(1) Linear(线性函数): $E(Y) = \beta_0 + \beta_1 x$ 。

(2) Quadratic(二次方程): $E(Y) = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2$ 。

(3) Cubic(三次方程): $E(Y) = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \beta_3 x^3$ 。

(4) Power(幂函数): $E(Y) = \beta_0 x^{\beta_1}$ 。

其它 7 种模型是:Logarithmic(对数函数),Inverse(倒数函数),Compound(复合函数),S-curve(S 曲线),Growth(生长曲线),Exponential(指数函数),Logistic(罗杰斯蒂函数)。

**1.4 离群值(outlier)的查找和处置** 查找离群值最好的方法是检查残差图,但我们发现通过检视拟合图也可以找出较为明显的离群值。对拟合结果产生明显影响的离群值应该剔除,但应符合 EP9-A2 文

件的要求<sup>[3]</sup>。

## 1.5 系统误差(SE)的估算

$$SE = |Y - x| \approx |E(Y) - x| \text{ 或 } SE(\%) = 100 \cdot |Y - x| / x \approx 100 \cdot |E(Y) - x| / x$$

将各个项目给定的医学决定水平浓度  $X_c$  代入以上公式估算参考仪器(Y)与测定仪器(x)的 SE 和 SE(%)。由于本文白细胞计数项目的结果上限大大超越通常的  $X_c$  水平,根据实际情况增设 3 个浓度点进行比对。

$Y = E(Y) + \text{Error}$ (随机误差),当回归方程的  $R^2 \geq 0.95$  ( $r \geq 0.975$ )时, $E(Y)$ 代表了 Y 的 95%,Error(占 Y 的 5%)可以忽略不计,估算的准确性可被接受。

**1.6 临床可接受性** 以  $SE\% \leq 1/2$  CLIA 88 为临床可接受水平<sup>[4]</sup>,即不同仪器之间的测定结果具有可比性。

**1.7 日常结果的校正** 有文献建议使用患者的新鲜血液进行 2 台仪器的比对校正<sup>[5]</sup>,其目的是使 2 台仪器的测定结果同步。对于不具有可比性的项目,在仪器内置的线性校正程序不适用的情况下,可以考虑进行非线性校正。再次进行曲线拟合,但仅单选上一步所挑出的最佳模型,且点击 save 键要求根据 x 的结果显示 Y 的预测值(predicted values)即可得出校正值。值得注意的是,用于构建模型的数据(同时存在 Y 和 x)和日常工作中每日需要校正的数据(仅含 x 而无 Y)应该同时被录入。在进行曲线拟合时,前者被 SPSS 用于构建模型,而后者 Y 的估计值也将根据所建模型被显示(需设置 save 键),因此构建模型和结果校正是同时进行的,这为每日的校正工作提供很大的便利。

## 2 结果

4 台血细胞分析仪主要项目的测定和比对结果见表 1~3。

表 1 55 份血液样本主要项目的测定结果

| 项 目                       | 仪器       | 均值    | 标准差   | 最小值  | 最大值   |
|---------------------------|----------|-------|-------|------|-------|
| WBC( $\times 10^9/L$ )    | Bayer120 | 26.48 | 47.54 | 0.2  | 242.1 |
|                           | CD3500   | 26.28 | 46.09 | 0.2  | 241.0 |
|                           | BC5500   | 27.09 | 46.57 | 0.1  | 234.8 |
|                           | BC3000   | 21.25 | 27.83 | 0.1  | 115.5 |
| RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | Bayer120 | 3.25  | 1.24  | 1.16 | 6.52  |
|                           | CD3500   | 3.20  | 1.21  | 1.16 | 6.46  |
|                           | BC5500   | 3.12  | 1.18  | 1.09 | 6.21  |
|                           | BC3000   | 3.20  | 1.24  | 1.15 | 6.68  |
| HGB(g/L)                  | Bayer120 | 88.13 | 33.68 | 32   | 190   |
|                           | CD3500   | 88.07 | 31.55 | 36   | 179   |
|                           | BC5500   | 90.20 | 32.82 | 34   | 185   |
|                           | BC3000   | 96.24 | 35.66 | 35   | 204   |

表 2 3 台血细胞分析仪与 Bayer120 主要项目的曲线拟合结果

| 测定仪器   | 项目  | 最佳模型      | $\beta_0$ | $\beta_1$ | $\beta_2$                | $\beta_3$                | $R^2$   | adjusted $R^2$ |
|--------|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------------|--------------------------|---------|----------------|
| CD3500 | WBC | Cubic     | 0*        | 0.90080   | $2.6729 \times 10^{-3}$  | $-9.2465 \times 10^{-6}$ | 0.99806 | 0.99795        |
| BC5500 |     | Quadratic | 0*        | 0.93624   | $4.1526 \times 10^{-4}$  |                          | 0.99757 | 0.99748        |
| BC3000 |     | Cubic     | 0*        | 1.1771    | $-1.4643 \times 10^{-2}$ | $1.8992 \times 10^{-4}$  | 0.99498 | 0.99469        |
| CD3500 | RBC | Power     | 1.0255    | 0.98851   |                          |                          | 0.98624 | 0.98597        |
| BC5500 |     | Power     | 1.0389    | 1.0028    |                          |                          | 0.98115 | 0.98080        |
| BC3000 |     | Power     | 1.0466    | 0.98141   |                          |                          | 0.99248 | 0.99233        |
| CD3500 | HGB | Linear    | 0*        | 0.97864   |                          |                          | 0.99865 | 0.99863        |
| BC5500 |     | Linear    | 0*        | 0.98039   |                          |                          | 0.99506 | 0.99497        |
| BC3000 |     | Linear    | 0*        | 0.92161   |                          |                          | 0.99699 | 0.99693        |

\*:参数在显著性检验中无意义( $P>0.05$ ),被强制为0(取消截距选项)后按同一模型重新拟合

表 3 3 台血细胞分析仪主要项目与 Bayer120 比对的临床可接受性

| 项 目                       | Xc       | 1/2 CLIA 88 | CD3500 |       | BC5500 |       | BC3000 |         |
|---------------------------|----------|-------------|--------|-------|--------|-------|--------|---------|
|                           |          |             | E(Y)   | SE(%) | E(Y)   | SE(%) | E(Y)   | SE(%)   |
| WBC( $\times 10^9/L$ )    | 0.5      | 7.5%        | 0.45   | 9.79* | 0.47   | 6.36  | 0.58   | 16.98*  |
|                           | 3        |             | 2.73   | 9.13* | 2.81   | 6.25  | 3.40   | 13.48*  |
|                           | 11       |             | 10.22  | 7.09  | 10.35  | 5.92  | 11.43  | 3.9     |
|                           | 30       |             | 29.18  | 2.73  | 28.46  | 5.13  | 27.26  | 9.13*   |
|                           | (增设) 60  |             | 61.67  | 2.79  | 57.67  | 3.88  | 58.93  | 1.78    |
|                           | (增设) 120 |             | 130.61 | 8.84* | 118.33 | 1.39  | 258.58 | 115.48* |
| RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | (增设) 240 | 3%          | 242.33 | 0.97  | 248.62 | 3.59  | 2064.5 | 760.2** |
|                           | 3.5      |             | 3.55   | 1.33  | 3.66   | 4.46* | 3.61   | 3.11    |
|                           | 4        |             | 4.04   | 0.93  | 4.17   | 4.25* | 4.11   | 2.76    |
|                           | 5        |             | 5.01   | 0.13  | 5.19   | 3.84* | 5.07   | 1.38    |
|                           | 5.5      |             | 5.49   | 0.27  | 5.70   | 3.64* | 5.52   | 0.34    |
|                           | HGB(g/L) |             |        |       |        |       |        |         |
| HGB(g/L)                  | 45       | 3.5%        | 44.67  | 0.73  | 42.78  | 4.94* | 41.24  | 8.36*   |
|                           | 95       |             | 92.65  | 2.47  | 92.35  | 2.79  | 86.72  | 8.72*   |
|                           | 170      |             | 167.61 | 1.4   | 170.75 | 0.44  | 158.81 | 6.58*   |
|                           | 180      |             | 178.33 | 0.93  | 181.57 | 0.87  | 169.11 | 6.05*   |

\*:临床不可接受,结果不具可比性。\*:浓度点明显超出测定仪器的实际测量结果,比对结果仅做一般参考

根据表 3 的结果,CD3500 的 WBC 和 PLT 需要校正调整,BC5500 的 RBC 需要校正调整,而 BC3000 除了 RBC 外均需要校正调整。

3 讨论

3.1 非线性比对的优势 SE 和 SE(%)的估算需要依赖于一个好的回归方程。由于各仪器的测定原理、试剂、维护等诸多因素存在差异,2 台仪器的测定结果之间不一定具有线性关系(图 1),而非线性过程往往可以提供一个满足估算精度的回归方程,例如本文所有回归方程的  $R^2$  均  $>0.981$  ( $r>0.990$ ),保证了对比结果的准确性。显然,如果仅采用线性比对,则图 1 可比对的范围不超过  $0.2 \times 10^9 \sim 60 \times 10^9/L$ (参考仪器),考虑到极低结果的存在,这个范围还要进一步缩窄,而使用非线性过程可以实现所有测定结果的全程比对,应用价值明显提高。此外,对于不同检测系统之间的测定结果,它们之间的线性关系也不一定得到保证,使用非线性比对更

能为实现地区内各医疗机构检验结果的对比互认提供帮助。

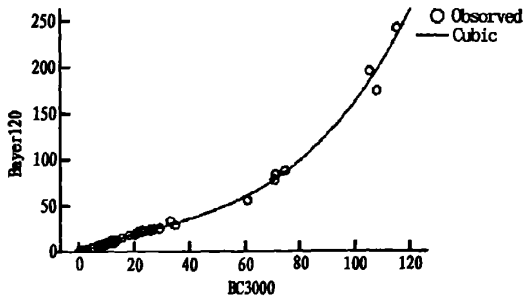


图 1 Bayer120 与 BC3000 在 WBC 项目中的拟合图

3.2 扩大 WBC 比对范围的必要性 高细胞性急性白血病患者血液中 WBC 超过  $100 \times 10^9/L$ ,  $>200 \times 10^9/L$  也不少见,且这类患者在化疗过程中要让 WBC 缓慢下降,防止产生急性肿瘤溶解综合征[6],因此需要密切观察 WBC 的变化,显然不同的细胞

分析仪的检测结果差异过大无疑会影响临床治疗,结果的可比性相当重要。

**3.3 保留最佳模型截距项的条件** 截距项( $\beta_0$ )只有在显著性检验中被认为有显著性( $P < 0.05$ )才应保留在最佳模型中,否则因为与 0 相比无显著差异( $P > 0.05$ )而应该将它从模型中剔除,此时不会造成  $R^2$  明显下降,有时甚至是上升,而至于 adjusted  $R^2$  基本上不会下降,常常是上升。更为严重的是,如果此时不把截距项剔除,可能还会与模型中的其它参数产生共线性(Collinearity 或 multicollinearity),即两个或两个以上的参数在拟合过程中相互之间存在线性关系,这是一个应该极力回避的因素,它不合理地夸大了参数估计的标准误(Std. Error),从而影响参数估计的准确性。

#### 参考文献

- 1 莫志江,路 玫. 利用 SPSS 估算静脉给药过程的药动学参数[J]. 中国现代应用药学杂志,2004,21(5):382-385.
  - 2 莫志江. 利用 SPSS 估算血管外给药的药动学参数[J]. 中国现代应用药学杂志,2005,22(3):221-224.
  - 3 The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Sample; Approved Guideline[S]. Second Edition, NCCLS, EP9-A2, 2002.
  - 4 张秀明,庄俊华,徐 宁,等. 不同检测系统血清酶测定结果的偏倚评估与可比性研究[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(4):346-349.
  - 5 吴俊琪,徐瑞龙,杜忠明,等. VITROS-250 干式生化分析仪测定结果的比对校正[J]. 检验医学,2006,21(3):285-287.
  - 6 屠立明. 儿童高白细胞性急性白血病的治疗及预后分析[J]. 中国小儿血液,2003,8(5):218-220.
- [收稿日期 2008-08-05][本文编辑 韦辉德 黄晓红]

(上接 24 页)

**3.3 HED 患儿上下颌骨发育不良,涎腺缺如唾液分泌量少,义齿固位稳定的组织条件差,修复时要求印模制取的准确性高,殆关系的准确恢复,以及牙齿排列的位置都有着极为重要的意义。排牙时,要求尽量将牙排在骨峰顶上,尤其是下颌骨,并要减少殆面颊舌径的宽度及牙尖斜度,以获得有利于义齿的固位与骨组织保持垂直殆力。**

**3.4 特别值得注意的是在修复治疗过程中,应与患者及其家庭建立良好的信任关系,给予更多的关心和鼓励,患儿戴上义齿后会感觉不舒服,总想把义齿摘掉,这就要求家长要督促患儿配戴义齿,儿童的适应性较强,义齿初戴后经过 1 个月左右的使用,能达到良好的咀嚼效果。定期复诊随访很重要,根据不同的年龄及生长发育状况修改或更换义齿。每隔 18 个月到 24 个月应更换 HED 患儿的义齿,以适应不断生长发育所引起的解剖形态和外形的变化,若不及时修正不适宜的义齿,将会加速组织的吸收或限制颌骨的发育。**

**3.5 在临床医疗工作中,我们不仅要修复缺损,还应该关注疾病的遗传学调查。多数病例有家族遗传病史,对此类患者应综合多个学科的临床经验,制定完善的治疗计划。**

#### 参考文献

- 1 石四箴. 儿童口腔病学[M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社,2003:49-50.
  - 2 于世凤. 口腔组织病理学[M]. 第 4 版,北京:人民卫生出版社,2001:97.
  - 3 Hobkirk JA, Nohl F, Bergendal B, et al. The management of ectodermal dysplasia and severe hypodontia. International conference statements[J]. J Oral Rehabil, 2006,33(9):634-637.
  - 4 Guckes AD, Scurra MS, King TS, et al. Prospective clinical trial of dental implants in persons with ectodermal dysplasia[J]. J Prosthet Dent, 2002,88(1):21-25.
  - 5 Alcan T, Basa S, Kargul B. Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: 6-year follow-up[J]. J Oral Rehabil, 2006,33(3):175-182.
- [收稿日期:2008-09-11][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]