

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.09.15

· 产品应用研究 ·

Roche Cobas 6500 全自动尿液分析仪与其他系统的性能比较及效率评估*

王冲¹, 顾梅秀¹, 邵平¹, 濮存莹², 潘柏申¹, 郭玮¹, 王蓓丽¹ (1. 复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032; 2. 罗氏诊断产品(上海)有限公司医学科学事务部, 上海 200335)

摘要:目的 观察罗氏 Roche Cobas 6500 全自动尿液分析流水线与 Arkray AX-4030、Urisys 2400、Sysmex UF-1000i 尿液干化学、尿液有形成分检测结果之间的可比性。方法 分别对 Cobas u601 与 Urisys 2400 尿液干化学检测性能, Cobas u601 与 Arkray AX-4030、Urisys 2400 抗维生素 C 的干扰能力评估; 比较 Cobas u701 与 KOVA 人工镜检计数在尿液有形成分检测差异, 比较 Cobas u701 和 Sysmex UF-1000i 检测透明管型(Hya)、尿细菌计数(Bac)、病理管型(Pat)及结晶(Cry)的结果差异; 比较 Cobas 6500 系统与 Arkray AX-4030、Sysmex UF-1000i 联合检测时的周转时间(TAT)差异。结果 Cobas u601 与 Urisys 2400 尿液干化学 9 个参数检测结果的比对符合率均超过 90%; Cobas 6500 携带污染率为 0%, 未发现携带污染且未受到维生素 C 的干扰。在尿液有形成分检测中, Cobas 6500 与镜检标准对照, 阴阳性符合率均较高。结论 Cobas u601、Cobas u701 与其他仪器检测结果的符合率较高, 在检测重复性、携带污染率、抗维生素 C 干扰方面较好, Cobas 6500 尿液分析仪能提高检验科日常 TAT。

关键词: Roche Cobas 6500; 全自动尿液分析仪; 尿液; 性能

中图分类号: R446

文献标志码: A

在尿液常规检查中存在一些问题, 如尿液干化学检测时存在维生素 C 的干扰, 尿液有形成分人工显微镜检查负荷率高导致人工成本过高, 另外, 实验室周转时间(turnaround time, TAT)对提高实验室检测效率和保证质量提出了更高的要求。本研究通过观察 Roche Cobas 6500 全自动尿液分析流水线与实验室目前使用的 Arkray AX-4030、Urisys 2400 尿液干化学分析仪和 Sysmex UF-1000i 尿液沉渣分析仪检测结果之间的可比性, 探讨实验室尿液分析自动化的趋势。

1 材料和方法

1.1 标本来源 收集 2017 年 3 月至 11 月复旦大学附属中山医院门诊患者尿液常规标本 1 600 例。尿液留取标准依据《全国临床检验操作规程》第 4 版^[1], 用一次性洁净的塑料杯收集患者的清洁中段尿液, 将尿液混匀, 用于尿液干化学检测和尿液有形成分定量分析。采集标本后 2 h 内完成检测。

1.2 仪器与试剂 Cobas 6500 全自动尿液分析流水线, 包括 Cobas u601 尿液干化学分析仪和 Cobas u701 尿液有形成分分析仪、Urisys 2400 尿液干化学分析仪(Roche 公司); Arkray AX-4030 尿液干化学

分析仪(Aikelai 公司); Sysmex UF-1000i 尿液沉渣分析仪(Sysmex 公司); KOVA Glasstic Slide 10 with Grids 计数板(HYCOR 公司); CX-31 型显微镜(Olympus 公司); 维生素 C(Sigma 公司); Bio-Rad 尿液质控品(Bio-Rad 公司)。

1.3 尿液干化学分析性能对比评估

1.3.1 重复性 根据 EP15-A3^[2], 用商业质控品(Bio-Rad Liquicheck™ Level 1, 2)评估 Cobas u601 和 Urisys 2400 检测结果的重复性。每天检测 1 个批次, 重复检测 5 次, 连续检测 4 d。分别计算 2 个系统各 20 次检测结果的平均值和重复性。

1.3.2 系统间符合率 在 Cobas u601 和 Urisys 2400 上检测 418 例新鲜尿液标本, 评估 2 个系统间所有检测参数的一致性, 并计算 Cobas u601 各个参数与 Urisys 2400 的阴阳性符合率和总符合率。

1.3.3 携带污染 根据 EP10-A3^[3], 在 Cobas u601 和 Urisys 2400 上分别对包括尿液红细胞(Ery)、白细胞(Leu)、蛋白质(Pro)、亚硝酸盐(Nit)和葡萄糖(Glu)在内的 5 个参数进行潜在的标本携带污染效应检测; 首先对 1 份阴性标本进行 25 次测定作为参照, 然后交替检测 5 个强阳性标本和 5 个阴性标本, 重复 5 次, 测定阴性标本中的假阳性比率。

* 基金项目: 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2015ZB0201); 上海市科学技术委员会项目(16411952100); 国家自然科学基金(81572064, 81772263)。

作者简介: 王冲, 1984 年生, 男, 技师, 大学本科, 主要从事临床检验工作; 顾梅秀, 1968 年生, 女, 副主任技师, 大学本科, 主要从事临床检验工作。二者对该文具有同等贡献, 同为第一作者。

通信作者: 王蓓丽, E-mail: wang.beili1@zs-hospital.sh.cn。

1.3.4 抗维生素 C 的干扰能力评估 通过选择 Ery 浓度约为 25/ μ L 的新鲜混合尿液及 Glu 浓度约为 300 mg/dL 的新鲜混合尿液评估试纸条抗维生素 C 干扰的能力。Ery 标本中分别将维生素 C 的浓度添加至 0、100、200 和 400 mg/L, Glu 标本中分别将维生素 C 的浓度添加至 0、100、200、400 和 1 000 mg/L, 用 Cobas u601、Urisys 2400 以及 Arkray AX-4030 系统分别检测, 评估以上 3 个系统上维生素 C 对 Ery 和 Glu 检测的影响。

1.4 尿液有形成分分析性能对比评估

1.4.1 重复性 根据 EP15-A3^[2] 的指导原则, 重复性试验包括尿液红细胞计数 (RBC)、白细胞计数 (WBC) 和细菌计数 (Bac) 检测, 选择阴性、弱阳性和强阳性浓度的新鲜混合尿液标本, 每个标本分别在 Cobas u701 和 Sysmex UF-1000i 连续检测 20 次。

1.4.2 系统间符合率 通过检测 302 例尿液标本, 评估 Cobas u701、Sysmex UF-1000i 检测系统检测结果的一致性, 同时将其结果与标准人工镜检的结果进行对比, 以进一步验证 Cobas u701 在临床常规检测中的应用价值。统计分析包括提供斜率的 Passing Bablok 回归分析, 用于定量参数 RBC、WBC

的 Pearson 相关系数, 用于半定量参数透明管型 (Hya)、Bac、病理管型 (Pat) 以及定性参数结晶 (Cry)、酵母 (Yea) 的敏感性和特异性计算。

1.4.3 携带污染 对包括 RBC、WBC 和 Bac 的定量和半定量参数进行潜在的携带污染效应检测: 对 1 份阴性标本进行 25 次测定作为参照, 然后交替检测 5 个强阳性标本和 5 个阴性标本, 重复 5 次, 测定阴性标本中的假阳性比率。

1.5 TAT 把 180 份标本分别在 Cobas 6500 检测系统与 Arkray AX-4030 联合 Sysmex UF-1000i 检测系统上进行检测, 各自按常规流程进行。记录 2 个系统从检验第一个标本开始计时, 到最后一个标本完成镜检记录结果的时间。

2 结果

2.1 尿液干化学分析性能对比评估

2.1.1 重复性 在 Cobas u601 和 Urisys 2400 上进行尿液 Ery、Leu、Nit、Pro、Glu、酮体 (Ket)、胆原 (Ubg)、胆红素 (Bil) 2 个水平的质控品 20 次重复性检测结果, 均符合产品性能指标, 见表 1。

表 1 尿液干化学分析重复性结果

参数	浓度 (Level)	结果	符合率 (%)		± 1 个浓度范围符合率 (%)	
			Cobas u601	Urisys 2400	Cobas u601	Urisys 2400
Ery	1	阴性	100	100	—	—
	2	150/250/ μ L	73.81	95.24	100	100
Leu	1	阴性	100	100	—	—
	2	500/ μ L	100	92.86	—	100
Pro	1	阴性	100	100	—	—
	2	150 mg/dL	100	73.81	—	100
Glu	1	正常	100	100	—	—
	2	1 000 mg/dL	100	100	—	—
Nit	1	阴性	100	100	—	—
	2	阳性	100	100	—	—
Ket	1	阴性	100	100	—	—
	2	150 mg/dL	100	100	—	—
Ubg	1	正常	100	100	—	—
	2	8/12 mg/dL	98	66.67	100	100
Bil	1	正常	100	100	—	—
	2	6 mg/dL	100	100	—	—
SG *	1	1.013	$s: 2.66 \times 10^{-4}$	SD: 0	—	—
	2	1.022	$s: 5.58 \times 10^{-4}$	SD: 0	—	—
Cla	1	清	100	100	—	—
	2 Δ	清	98	85.71	—	—
pH	1	6	100	76	—	100
	2	7	100	100	—	—

注: *, SG 为定量指标, 不计算符合率, 故用标准差 (s) 代替; Δ , Level 2 中两仪器的符合率 (浊度为清) 分别为 98% 和 85.71%; 另外的 2% 和 14.29% 均为微浊; Cla 为清洁度。

2.1.2 性能对比结果 见表 2。在 Cobas u601 和 Urisys 2400 上检测 418 例普通新鲜尿液标本, 评估

2 个系统间尿液 Ery、Leu、Pro、Glu 等参数检测结果的一致性。其中 Ket 标本由于临床上阳性率较低,故通过添加的方法来获取不同浓度的标本(15、50 和150 mg/dL阳性标本共 60 例)以评估 Cobas u601 和 Urisys 2400 对 Ket 的检测能力。

表 2 418 例普通新鲜尿液标本干化学分析性能结果

符合率	Ery	Leu	Pro	Glu	Bil	Ket	Nit	Ubg
阴性符合率 (%)	97.2	94.5	98.3	99.0	99.5	95.2	99.8	98.3
阳性符合率 (%)	100.0	95.4	98.6	100.0	100.0	98.8	100.0	100.0
总符合率 (%)	98.6	94.7	98.3	99.0	99.5	95.8	99.8	98.3

2.1.3 携带污染 见表 3。Cobas u601 和 Urisys 2400 分别对 5 个参数的携带污染进行评估,对于 Cobas u601,高浓度的标本对检测结果无携带污染;对于 Urisys 2400,高浓度 Ery 标本的携带污染率为 8%,其他参数未发现明显携带污染。

表 3 尿液干化学分析携带污染对比

参数	高值标本 浓度	假阳性标本数		携带污染率 (%)	
		cobas u601	Urisys 2400	cobas u601	Urisys 2400
Ery	250/μL	0	3	0	8
Leu	500/μL	0	0	0	0
Pro	150 mg/dL	0	0	0	0
Nit	阳性	0	0	0	0
Glu	1 000 mg/dL	0	0	0	0

2.1.4 维生素 C 干扰 维生素 C 浓度逐步上升至 400 mg/L 时,在 Cobas u601、Urisys 2400 和 Arkray AX-4030 系统上对 Ery 的检测结果均无明显的影响。但维生素 C 对 Glu 检测的干扰在 3 个系统上表现不同,对 Cobas u601 和 Urisys 2400,维生素 C 浓度上升至 1 000 mg/L 时,对 Glu 的检测结果干扰不明显;在 Arkray AX-4030 上当维生素 C 浓度上升至 1 000 mg/L 时,浓度则由原来的“2+”变为“±”,有较明显干扰。

2.2 尿液有形成分分析性能对比

2.2.1 重复性 对于 Cobas u701,不同浓度标本的重复性较好。对于 Sysmex UF-1000i,除了低浓度 RBC(18.3/μL)标本检测值波动偏大(标准差 14.8/μL)外,其他浓度标本的重复性均符合要求,见表 4。

表 4 尿有形成分分析重复性对比

检测系统	标本	平均值	标准差	CV (%)	符合率 (%)
Sysmex UF-1000i	RBC 阴性	7.65	0.872	—	—
	RBC 弱阳性	18.3	14.8	—	—
	RBC 强阳性	1 032	—	4.18	—
	WBC 阴性	4.65	0.851	—	—
	WBC 弱阳性	102	6.17	6.04	—
	WBC 强阳性	1 458	—	1.10	—
	Bac 阴性	14.7	3.23	—	—
	Bac 弱阳性	7 298	271	3.71	—
	Bac 强阳性	12 843	—	2.10	—
	Bac * 阴性	—	—	—	100
Cobas u701	RBC 阴性	1.86	1.11	—	—
	RBC 弱阳性	14.3	4.79	—	—
	RBC 强阳性	1513	—	4.00	—
	WBC 阴性	8.28	3.31	—	—
	WBC 弱阳性	14.9	3.71	—	—
	WBC 强阳性	657	—	5.96	—
	Bac * 弱阳性	—	—	—	100
	Bac * 强阳性	—	—	—	100
	Bac * 弱阳性	—	—	—	100
	Bac * 强阳性	—	—	—	100

注:*, Cobas u701 Bac 检测为半定量,不计算平均值、标准差和 CV,用符合率表示。

2.2.2 系统间符合率评估 302 例不同浓度分布的新鲜尿液标本在 2 个系统检测,再用 KOVA chamber 人工镜检的方法进行确认。对于 RBC 和 WBC 2 个定量参数,进行了 Passing-Bablok 和 Deming 回归,结果见表 5。与 KOVA 检测结果对比,Cobas u701 在除 Bac 外各项指标检测中的总体符合率都较高,见表 6。在 Bac 检测中,由于阴性符合率较低,导致总体符合率为 60.93%。对 Cobas u701 和 UF-1000i 2 个系统进行了一致性分析,见表 7。Bac 检测结果有些差异,总符合率为 66.6%。以 KOVA 方法为判定标准,Cobas u701 的阳性符合率 83.3%。

表 5 RBC、WBC 系统间比对回归方程

项目	检测系统	Passing-Bablok	Kendall	P	Deming	Pearson	P
RBC	Cobas u701 与 KOVA	Y=-6.217+0.764X	0.765	<0.01	Y=-6.808+0.786X	0.923	<0.01
	Cobas u701 与 UF-1000i	Y=-7.255+1.121X	0.789	<0.01	Y=-32.469+1.197X	0.893	<0.01
WBC	Cobas u701 与 KOVA	Y=3.65+0.726X	0.631	<0.01	Y=24.447+0.635X	0.909	<0.01
	Cobas u701 与 UF-1000i	Y=0.192+0.904X	0.672	<0.01	Y=1.207+0.919X	0.888	<0.01

表 6 Cobas u701 与 KOVA 比对结果

性能指标	Bac	Cry	Hya	Muc	Nec	Pat	Sec	Sprm	Yea
敏感性(%)	83.3	93.8	75.0	82.6	70.5	100.0	93.7	83.3	75.0
特异性(%)	54.7	48.2	94.9	52.8	80.6	89.6	91.9	96.6	89.3
总体符合率(%)	60.9	89.7	94.4	73.8	79.1	89.7	92.4	96.4	89.1

注: Muc, 黏液丝; Nec, 非鳞状上皮细胞; Sec, 鳞状上皮细胞; Sprm, 精子。

表 7 Cobas u701 与 UF-1000i 比对结果

符合率	Bac	Cry	Muc	Pat
阴性符合率(%)	59.8	93.1	83.9	91.9
阳性符合率(%)	79.6	76.9	83.0	66.7
总体符合率(%)	66.6	92.4	83.8	90.4

2.2.3 携带污染 高浓度的 RBC、WBC 和 Bac 尿液标本在 Cobas u701 和 Sysmex UF-1000i 系统上的携带污染率均为 0%。

2.3 TAT 评估 Arkray AX-4030 联合 Sysmex UF-1000i 检测 180 例标本,总耗时 3.16 h,每个标本平均检测耗时 63 s;Cobas 6500 总耗时 2.78 h,每个标本平均检测耗时 56 s。

3 讨论

本研究评估了 Cobas 6500 在尿液干化学和尿液有形成分分析中的重复性,与金标准或者目前临床使用仪器的检测结果的符合率,以及抗维生素 C 干扰和抗携带污染的能力。研究结果证实,Cobas 6500 仪器精密度良好,检测结果高度符合金标准或者现有仪器。同时,该仪器还具有良好的抗维生素 C 和抗携带污染能力,并能够缩短 TAT,满足更大临床标本量检测的需求。

尿液有形成分种类繁多,形态多变,所以显微镜观测分析非常重要^[4]。尽管存在精确度差和不同观察者间的人为差异性等优点,标准的显微镜方法仍然是国际公认的尿液检查的参考方法。目前自动尿液有形成分检查有 2 种不同原理的检测方法,一种是荧光染色流式细胞计数法,另一种是数字化显微镜图像识别法^[5]。Cobas 6500 中包含的实时可读取显微镜图像方法,与人工镜检方法更接近。在一项韩国的研究中,单独用 UF-1000i 检测,住院和门诊标本的人工镜检率为 34.2%和 16.8%;Cobas 6500 检测住院和门诊标本的人工镜检率为 15.6%和 3.7%^[6]。

Cobas 6500 保留了干化学试纸条中的碘酸盐层设计,与 Arkray AX-4030 系统相比可以更有效地消除维生素 C 对 Glu 检测的干扰,在检测过程中系统

未发现有明显的携带污染。

Cobas 6500 平均每个标本的检测时间不到 1 min,且尿液分析结果可以存储在工作站,结合有形成分图像的评估即可完成部分标本的报告审核,降低劳动成本和缩短 TAT。按本实验室日常每天 800 个标本量计算,Arkray AX-4030 联合 Sysmex UF-1000i 系统需要的工时为 14.03 h,Cobas 6500 需要工时 12.34 h,每天可缩短工时 1.69 h。随着 Cobas 6500 仪器作为日常检测方法后对仪器图像审核的熟练程度的提高,Cobas 6500 可进一步缩短每日工时,提高检测效率。除此之外,图像亦可存储在服务器上,允许其他技术人员或实验室访问,便于减少结果的可变性,并提高解释的一致性,Cobas 6500 的引入有效降低了住院和门诊标本的人工镜检率^[6]。该平台由于使用的分析方法不同于其他基于 DNA、RNA 染色原理对尿液中有形成分进行细胞大小、长度、体积和染色质分析,因此不容易受到干扰物质的影响而出现假阳性或者假阴性结果。

人工显微镜镜检需要大量的劳动力,并且耗时,不可避免地增加了实验室服务的成本,更不能满足大量、快速的检测要求。Roche Cobas 6500 系统各项性能均符合临床要求,并能较为准确地定量检测尿红细胞和白细胞,可以作为尿液分析日常工作的现代化平台。

4 参考文献

[1] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M].第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:160-174.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias: EP10-A3 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2014.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures: EP10-A3 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2010.

[4] 宗晓龙,李真玉,魏殿军,等.全自动尿沉渣分析仪检测“异型细胞”对尿路上皮癌筛查价值的初步探讨[J].临床检验杂志,2016,34(5):373-377.

[5] 杨巍.尿沉渣分析仪、尿干化学分析仪及光学显微镜检测尿液红细胞、白细胞结果对比[J].中国医疗器械信息,2017,23(21):129-130.

[6] Cho EJ, Ko DH, Lee W, et al. The efficient workflow to decrease the manual microscopic examination of urine sediment using on-screen review of images[J]. Clin Biochem, 2018, 56: 70-74.