

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2023.01.12

· 临床研究技术 ·

2 种检测系统检测尿轻链 κ -Ig、 λ -Ig 的方法学比对及偏移评估

连丽丽^a, 王莹^a, 张天骄^b, 许建成^a (吉林大学第一医院 a. 检验科, b. 耳鼻咽喉头颈外科, 长春 130021)

摘要: **目的** 分析 2 个检测系统尿轻链 κ -Ig、 λ -Ig 结果, 评价可比性、一致性及偏移。 **方法** 分别用 BN II (参比方法, X) 与 BA400 (待评方法, Y) 检测 162 例尿 κ -Ig 与 132 例尿 λ -Ig 水平各 1 次。采用 ESD 法剔除离群值。散点图、偏差图及 Bland-Altman 图用于分析 Y 随 X 变化的大致趋势、方法间差值潜在变化特征及一致性。根据方法间差值分布状态使用平均值或中位数初步估算偏移。2 组间比较采用配对样本 *Wilcoxon* 符号秩和检验。选择 Deming 和 Passing-Bablok 回归模型拟合散点图, 计算医学决定水平处的偏移及可信区间, 以 $\leq \pm 12.5\%$ 为可接受标准。 **结果** 经 ESD 检验和散点图、偏差图分析筛选出 146 对尿 κ -Ig 与 122 对尿 λ -Ig 测量结果。散点图显示 2 种方法间测量值大致呈线性关系, 偏差图显示方法间差值呈混合变化 (SD 和 CV)。尿 κ -Ig 在低浓度与高浓度处估算偏移及其 95% CI 分别为 $-1.47 (-1.89 \sim -0.97)$ mg/L, 5.98% (3.20% ~ 8.76%); 尿 λ -Ig 在低浓度与高浓度处估算偏移及其 95% CI 分别为 1.70 (1.26 ~ 2.15) mg/L, 18.87% (14.03% ~ 23.70%)。尿 κ -Ig、 λ -Ig 测量结果呈非正态分布, 经 *Wilcoxon* 检验方法间尿 κ -Ig 测量值差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 尿 λ -Ig 测量值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。一致性评价表明, 2 种方法间尿 κ -Ig、 λ -Ig 的测量值差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 位于 LoA 范围内的点占 94.52% ~ 96.46%, 但 LoA 及其 95% CI 均超出 $\pm 12.5\%$, 尚不能认为 2 种方法一致性良好。回归分析表明, 尿 κ -Ig、 λ -Ig 医学决定水平 14.40 mg/L、7.80 mg/L 处偏移的可信区间均符合可接受标准; 回归方程截距和斜率 95% CI 表明 2 种方法间尿 κ -Ig 测定存在系统差异和比例差异, 尿 λ -Ig 测定存在比例差异。 **结论** 2 种方法检测尿轻链存在差异, 不能相互替代。一致性界限范围相差幅度在临床不可接受, 尚不能认为 2 种方法一致性良好。

关键词: 尿轻链; 比对; 医学决定水平; 偏移; 一致性

中图分类号: R446

文献标志码: A

Comparison of measurement procedure in two instruments for detecting urine κ -Ig and λ -Ig light chains and bias estimation

LIAN Lili^a, WANG Ying^a, ZHANG Tianjiao^b, XU Jiancheng^a (a. Department of Medical Laboratory, b. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

Abstract: **Objective** To analyze and evaluate the comparability, consistency and bias of measurement results for urine κ -Ig and λ -Ig from two measurement procedures. **Methods** The levels of κ -Ig in 162 cases and λ -Ig in 132 cases of urine specimens were measured once by BN II (comparative measurement procedure, X) and BA400 (candidate measurement procedure, Y) respectively. ESD method was used to eliminate outliers, scatter plots, difference plots. Bland-Altman plots were applied to analyze the general trend of Y value changing with X value, the characteristics of underlying difference between two measurement procedures, and evaluate their consistency. Arithmetic mean or median were applied to estimate bias preliminary according to the distribution states of different values between the two measurement procedures. The comparison between the two groups of paired samples was performed by *Wilcoxon* signed rank test. Deming and Passing-Bablok regression models were selected to fit scatter plots and calculate the biases and confidence intervals at medical decision levels. The values of less than or equal to $\pm 12.5\%$ was considered as the acceptable criteria. **Results** The measured results of 146 pairs of urine κ -Ig and 122 pairs of urine λ -Ig were screened respectively by ESD test, scatter plots and difference plots. An approximately linear relationship of the measured values between the two procedures was seen in scatter plots, but mixed variability (standard deviation and coefficient of variation) appeared in difference plots. The biases with 95% CI of urine κ -Ig were estimated as $-1.47 (-1.89 \text{ to } -0.97)$ mg/L in low concentration and 5.98% (3.20% to 8.76%) in high concentration respectively. The biases with 95% CI of urine λ -Ig were estimated as 1.70 (1.26 to 2.15) mg/L in low concentration and 18.87% (14.03% to 23.70%) in high concentration respectively. The measured results of urine κ -Ig and λ -Ig showed abnormal distribution. *Wilcoxon* test suggested that the measured results of urine κ -Ig showed no significant difference between the two procedures ($P > 0.05$), however the difference of the measured results of urine λ -Ig was statistically significant ($P > 0.05$). The consistency analysis showed that differences in the measured results of urine κ -Ig and λ -Ig between the two procedures were statistically significant ($P < 0.05$). The points within LoA ran-

作者简介: 连丽丽, 1983 年生, 女, 主管技师, 硕士, 主要从事临床生化检验。**通信作者:** 许建成, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。

ges were accounted for 94.52% to 96.46%, but LoA with 95%CI exceeded $\pm 12.5\%$, so it could not be considered that the two measurement procedures were in good consistency. Regression analysis showed that the confidence intervals of biases of urine κ -Ig and λ -Ig at 14.40 mg/L and 7.80 mg/L of the medical decision level respectively met the acceptable criteria. The intercepts and slopes of regression equation with 95%CI indicated that the measured results of urine κ -Ig showed systematic and proportional differences between the two measurement procedures, while the the measured results of urine λ -Ig showed only proportional difference. **Conclusion** The results of two measurement procedures were different in detecting urine light chains, so they could not be replaced each other. The margins of LoA from the two procedures were not acceptable in clinical practice. It was not considered that the two measurement procedures were in good consistency.

Key words: urine light chains; comparison; medical decision level; bias; consistency

免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 轻链增减源于完整 Ig 增殖或衰减。多克隆 Ig 呈恒定比例约 2:1 的 κ 型轻链 (κ -Ig) 和 λ 型轻链 (λ -Ig), 而单克隆 Ig 仅呈现一种类型的轻链 (κ -Ig 或 λ -Ig) 合成增加, 导致 κ -Ig/ λ -Ig 比例改变^[1]。完整 Ig 分子无法通过肾小球滤过屏障, 而游离 Ig 或轻链可通过肾小球, 并被肾小管重吸收。正常状态下尿中只有少量轻链, 病理状态下尿中轻链浓度升高, 在排除免疫增殖性疾病的情况下, 反映肾小管的损伤程度及重吸收功能下降。

尿 κ -Ig、 λ -Ig 检测主要用于单克隆丙种球蛋白病、自身免疫病、慢性肾病、肝病等的辅助诊断及病程监控^[1-3]。由于不同检测系统间影响因素较多, 应评估其检测结果的一致性。结合 EP9-A3 文件^[4]及 CNAS-CL02:2018《医学实验室质量和能力认可准则》条款, 本研究用临床尿液标本评估 2 种检测系统尿轻链检测结果的可比性和偏移。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2021 年 11 月吉林大学第一

医院就诊的检测尿轻链的患者 162 例, 年龄 17~85 岁, 其中男性 88 例, 女性 74 例。尿 κ -Ig、 λ -Ig 浓度尽可能均匀分布于整个线性范围, 剔除超出线性范围低限的标本, 最终纳入尿 κ -Ig 标本 162 例, 尿 λ -Ig 标本 132 例。本研究经吉林大学第一医院医学伦理委员会审核批准 (批准文号: 临审第 2023-015 号)。

1.2 主要仪器与试剂 Siemens BN II 分析仪 (以下简称“BN II”) 及配套试剂、校准品和质控品 (西门子子公司); Bio Systems BA400 分析仪 (以下简称“BA400”) 及配套试剂、校准品和质控品 (重庆博士泰公司)。

1.3 标本采集与处理 留取 24 h 尿或清晨中段尿 10 mL, 尿液标本经 1 500×g 离心 5 min 后取上清液于 2 h 内检测。

1.4 检测方法及参数 分别用参比方法 (X) 与待评方法 (Y) 检测尿标本 κ -Ig、 λ -Ig 浓度各 1 次, 按照实验室 SOP 文件质量要求进行仪器校准、室内质控等操作。检测原理均为免疫散射比浊法, 2 种检测系统制造商声明参数见表 1。

表 1 2 种检测系统制造商声明参数比较

项目		参比方法 (X)	待评方法 (Y)
检测仪器	BN II		BA400
线性范围	κ -Ig 7.19~450 mg/L, λ -Ig 3.90~250 mg/L		κ -Ig 1.00~217 mg/L, λ -Ig 1.00~117 mg/L
参考区间	尿 κ -Ig<7.19 mg/L 或 <14.40 mg/24 h, 尿 λ -Ig<3.90 mg/L 或 <7.80 mg/24 h		尿 κ -Ig<5 mg/L, 尿 λ -Ig<15 mg/L

1.5 统计学分析 采用 MedCalc 软件进行。正态性分析采用 K-S 检验, 正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用 ESD (extreme studentized deviate) 法^[4]剔除离群值。根据方法间差值的分布状态使用平均值或中位数初步评估偏移, 并计算其 95% 可信区间 (CI)。2 组间比较采用配对样本 Wilcoxon 符号秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

制作散点图、数值偏差图和百分比偏差图。用 Bland-Altman 图进行一致性评价。一致性良好标

准^[5-8]: 散点在平均差为 0 水平线上下两侧较均匀分布, 95% 的散点位于一致性界限 (limits of agreement, LoA) 范围内, 且 LoA 及其 95%CI 不超出临床认可的临界值范围。差值平均值的 95%CI 包含 0, $P>0.05$, 2 种方法间测量值的差异无统计学意义。Bland-Altman 方程截距和斜率与 0 的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 2 种方法不存在比例差异。

根据方法间差值潜在变化特征选择合适的回归模型拟合散点图, 回归方程截距 95%CI 包含 0, 斜率 95%CI 包含 1, 表示 2 种方法不存在系统差异

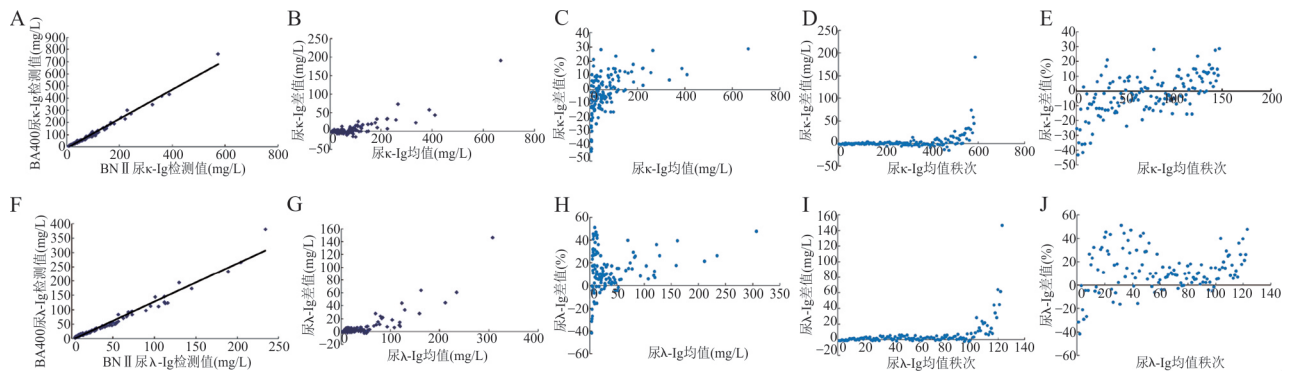
和比例差异;计算医学决定水平处的偏移及可信区间,以 $\leq \pm 12.5\%$ (1/2 国家卫健委临床检验中心血清 κ -Ig、 λ -Ig 室间质评可接受范围)为可接受标准。

2 结果

2.1 ESD 法离群值检验 尿 κ -Ig、 λ -Ig 离群值分别占 9.26% (15/162) 及 6.82% (9/132)。剔除后剩余 147 例尿 κ -Ig 及 123 例尿 λ -Ig 测量结果。

2.2 散点图和偏差图潜在特征分析 散点图显示方法间测量值大致呈线性关系,尿 κ -Ig 相关性结果

($n=147$): $r=0.992\ 6$,95% CI : $0.989\ 8\sim 0.994\ 7$, $P<0.000\ 1$;尿 λ -Ig 相关性结果($n=123$): $r=0.983\ 9$,95% CI : $0.977\ 1\sim 0.988\ 7$, $P<0.000\ 1$ 。尿 κ -Ig、 λ -Ig 异常值(X,Y)分别为(573,763.55) mg/L 和 (234,380.21) mg/L。偏差图显示方法间差值呈混合变化(SD 和 CV),排序偏差图中尿 κ -Ig、 λ -Ig 分别在低浓度处(均值秩次 1~101、1~100 排序)呈恒定变化(恒定 SD),高浓度处(均值秩次 102~146、101~122 排序)大致符合比例变化(恒定 CV)。见图 1。



注:A~E 分别为尿 κ -Ig 测量程序比对散点图($n=147$)、尿 κ -Ig 测量程序比数值偏差图($n=147$)、尿 κ -Ig 测量程序比对百分比偏差图($n=147$)、尿 κ -Ig 测量程序比对排序数值偏差图($n=147$)、尿 κ -Ig 测量程序比对排序百分比偏差图($n=147$);F~J 分别为尿 λ -Ig 测量程序比对散点图($n=123$)、尿 λ -Ig 测量程序比数值偏差图($n=123$)、尿 λ -Ig 测量程序比对百分比偏差图($n=123$)、尿 λ -Ig 测量程序比对排序数值偏差图($n=123$)、尿 λ -Ig 测量程序比对排序百分比偏差图($n=123$)。

图 1 2 种仪器检测尿 κ -Ig 和 λ -Ig 的散点图、数值偏差图、百分比偏差图

2.3 2 种检测系统尿 κ -Ig、 λ -Ig 测量结果比较 尿 κ -Ig、 λ -Ig 测量结果呈非正态分布,经 Wilcoxon 检验方法间尿 κ -Ig 测量值差异无统计学意义($P>$

0.05),尿 λ -Ig 测量值差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 尿 κ -Ig、 λ -Ig 测量值 Wilcoxon 检验结果

参数	BA400 尿 κ -Ig 测量值	BN II 尿 κ -Ig 测量值	BA400 尿 λ -Ig 测量值	BN II 尿 λ -Ig 测量值
样本量	146	146	122	122
最低值 (mg/L)	5.70	7.72	2.90	4.00
最高值 (mg/L)	432.10	389.00	264.99	204.00
$M(P_{25},P_{75})$ (mg/L)	40.66(17.89,84.83) ^a	41.00(18.60,84.90) ^a	22.28(9.23,45.33) ^b	21.15(8.32,42.50) ^b
中位数 95% CI (mg/L)	32.05~50.48	31.97~51.66	17.05~26.98	13.58~24.76
Kolmogorov-Smirnov D 值	0.214 5	0.204 0	0.222 0	0.216 9
正态性检验	拒绝正态性($P<0.000\ 1$)	拒绝正态性($P<0.000\ 1$)	拒绝正态性($P<0.000\ 1$)	拒绝正态性($P<0.000\ 1$)

注:a, $Z=-0.326\ 252$, $P=0.744\ 2$;b, $Z=7.792\ 736$, $P<0.000\ 1$;95% CI ,95%置信区间。

2.4 2 种检测系统尿 κ -Ig、 λ -Ig 偏移初步估算 尿 κ -Ig 在低浓度处($n=101$,均值 6.85~69.26 mg/L)差值(mg/L)呈非正态分布,用中位数估算偏移及其 95% CI 为-1.47(-1.89~-0.97) mg/L,在高浓度处($n=45$,均值 71.76~410.55 mg/L)偏差(%)呈正态分布,用平均值估算偏移及其 95% CI 为 5.98%

(3.20%~8.76%);尿 λ -Ig 在低浓度处($n=100$,均值 3.45~53.76 mg/L)偏差(mg/L)呈正态分布,用平均值估算偏移及其 95% CI 为 1.70(1.26~2.15) mg/L,在高浓度处($n=22$,均值 54.92~234.50 mg/L)偏差(%)呈正态分布,用平均值估算偏移及其 95% CI 为 18.87%(14.03%~23.70%)。见表 3。

表 3 尿 κ-Ig、λ-Ig 测量差值正态性检验结果

参数	尿 κ-Ig 差值(mg/L)	尿 κ-Ig 偏差(%)	尿 λ-Ig 差值(mg/L)	尿 λ-Ig 偏差(%)
样本量	101	45	100	22
最低值	-10.19 mg/L	-15.88%	-2.44 mg/L	4.79%
最高值	13.16 mg/L	27.42%	7.92 mg/L	39.69%
$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$	-1.47(-2.88,0.15)mg/L	(5.98±9.26)%	(1.70±2.24)mg/L	(18.87±10.91)%
平均值或中位数 95%CI	-1.893~-0.970 mg/L	(3.196~8.758)%	1.259~2.149 mg/L	(14.027~23.704)%
Kolmogorov-Smirnov D 值	0.103 0	0.097 1	0.078 5	0.106 5
正态性检验	拒绝正态性($P=0.0102$)	接受正态性($P>0.1$)	接受正态性($P>0.1$)	接受正态性($P>0.1$)

注:差值(mg/L)= $Y-X$,偏差(%)=($Y-X$)/[($X+Y$)/2]×100%, X 为 BN II 检测值, Y 为 BA400 检测值。

2.5 2 种检测系统尿 κ-Ig、λ-Ig 测量结果一致性分析 用剔除离群值与异常值后的尿 κ-Ig($n=146$)、λ-Ig($n=122$)测量结果制作 Bland-Altman 图,位于 LoA 及其 95%CI 外尿 κ-Ig、λ-Ig 散点(X,Y)(mg/L)分别为(8.85,5.70)、(9.34,6.12)、(8.99,6.22)、(9.42,6.54)、(10.60,7.40)、(8.57,6.00)、(229.00,301.78)、(40.70,53.86)及(4.43,2.90)、(4.00,2.90)、(4.72,3.51)、(5.39,4.10)、(6.97,11.74)。

用排除超线性点后的尿 κ-Ig($n=138$)、λ-Ig($n=113$)测量结果重新制作 Bland-Altman 图,位于 LoA 及其 95%CI 外尿 κ-Ig、λ-Ig 散点(X,Y)(mg/L)分别为(8.85,5.70)、(9.34,6.12)、(8.99,6.22)、

(9.42,6.54)、(10.60,7.40)、(8.57,6.00)、(40.70,53.86)及(4.43,2.90)、(4.00,2.90)、(4.72,3.51)、(6.97,11.74)。

尿 κ-Ig、λ-Ig 偏差(%)平均值的 95%CI 均不包含 0,2 种方法间尿 κ-Ig、λ-Ig 的测量值差异有统计学意义($P<0.05$)。Bland-Altman 图中位于 LoA 范围内的点占比 94.52%~96.46%,但 LoA 及其 95%CI 均超出±12.5%,尚不能认为 2 种方法一致性良好。除尿 λ-Ig 差值(%)的 Bland-Altman 方程斜率与 0 的差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余截距和斜率与 0 的差异有统计学意义($P<0.05$),2 种方法存在比例差异。见表 4。

表 4 2 种仪器检测尿 κ-Ig、λ-Ig 的 Bland-Altman 图一致性评价结果($\alpha=0.05$)

参数	尿 κ-Ig 差值(%)	尿 λ-Ig 差值(%)	尿 κ-Ig 差值(%)	尿 λ-Ig 差值(%)
样本量	146	122	138	113
算数平均值(95%CI)(%)	-2.94(-5.08~-0.80)	11.58(8.53~14.62)	-3.86(-6.01~-1.72)	10.79(7.59~13.98)
P 值(H_0 :平均值=0)	0.007 3	<0.000 1	0.000 5	<0.000 1
LoA 下限值(95%CI)(%)	-28.56(-32.22~-24.90)	-21.73(-26.95~-16.51)	-28.85(-32.52~-25.17)	-22.82(-28.29~-17.34)
LoA 上限值(95%CI)(%)	22.67(19.01~26.34)	44.88(39.66~50.10)	21.12(17.44~24.79)	44.39(38.91~49.87)
LoA 及其 95%CI 外点占比	5.48%(8/146)	4.10%(5/122)	5.07%(7/138)	3.54%(4/113)
Bland-Altman 回归方程	$Y=-8.793+0.091\ 8X$	$Y=9.070+0.069\ 9X$	$Y=-11.365+0.148\ 3X$	$Y=9.816+0.036\ 7X$
截距(95%CI)	-8.793(-11.31~-6.28) ^a	9.070(5.09~13.05) ^a	-11.365(-14.31~-8.42) ^a	9.816(4.99~14.64) ^a
斜率(95%CI)	0.091 8(0.07~0.12) ^b	0.069 9(-0.00~0.14)	0.148 3(0.10~0.19) ^b	0.036 7(-0.10~0.17)

注:Bland-Altman 图的 X 轴为($X+Y$)/2, Y 轴为($Y-X$)/[($X+Y$)/2]×100%, X 为 BN II 检测值, Y 为 BA400 检测值;a 表示截距 $P<0.05$,b 表示斜率 $P<0.05$ 。

2.6 2 种检测系统尿 κ-Ig、λ-Ig 测量结果回归分析 选择 Deming 和 Passing-Bablok 回归模型拟合尿 κ-Ig($n=146$)、λ-Ig($n=122$)测量结果,排除超线性点后重新拟合尿 κ-Ig($n=138$)、λ-Ig($n=113$)回归方程。根据截距和斜率 95%CI 计算尿 κ-Ig、λ-Ig 医学决定水平处偏移的可信区间,均符合可接受标

准。尿 κ-Ig 回归方程截距 95%CI 均不包含 0,斜率 95%CI 均不包含 1,2 种方法存在系统差异和比例差异;尿 λ-Ig 回归方程除 $Y=-2.918+1.250X$ 外,截距 95%CI 均包含 0,斜率 95%CI 均不包含 1,2 种方法存在比例差异。见表 5。

表 5 2 种仪器检测尿 κ-Ig、λ-Ig 回归方程及医学决定水平处偏移

项目	模型	样本量	回归方程	截距 95%CI	斜率 95%CI	Xc (mg/L)	Yc (mg/L, 95%CI)	Xc 处偏移(%, 95%CI)
尿 κ-Ig	Deming	146	$Y=-5.837+1.136X$	-7.677~-3.997	1.095~1.176	14.4	10.52(8.09~12.94)	-31.13(-56.10~-10.70)
尿 κ-Ig	Deming	138	$Y=-3.947+1.091X$	-5.430~-2.463	1.051~1.132	14.4	11.76(9.70~13.84)	-20.15(-39.02~-3.98)
尿 κ-Ig	P-B	146	$Y=-2.511+1.066X$	-3.506~-1.816	1.030~1.105	14.4	12.84(11.33~14.10)	-11.46(-23.90~-2.13)
尿 κ-Ig	P-B	138	$Y=-2.121+1.042X$	-2.994~-1.371	1.007~1.082	14.4	12.88(11.50~14.21)	-11.11(-22.37~-1.33)
尿 λ-Ig	Deming	122	$Y=-2.918+1.250X$	-4.536~-1.300	1.178~1.320	7.8	6.83(4.65~9.00)	-13.23(-50.55~14.24)
尿 λ-Ig	Deming	113	$Y=-0.791+1.154X$	-1.931~0.350	1.090~1.219	7.8	8.21(6.57~9.86)	5.12(-17.13~23.31)
尿 λ-Ig	P-B	122	$Y=-0.442+1.121X$	-1.108~0.413	1.078~1.172	7.8	8.30(7.30~9.55)	6.23(-6.62~20.22)
尿 λ-Ig	P-B	113	$Y=0.104+1.093X$	-0.782~0.854	1.054~1.140	7.8	8.63(7.44~9.74)	10.10(-4.73~22.15)

注: X 为 BN II 检测值, Y 为 BA400 检测值; Xc 处偏移(%) = $(Yc - Xc) / [(Xc + Yc) / 2] \times 100\%$, Xc 为医学决定水平(mg/L); Yc 为通过回归方程参数计算估计值(mg/L)。

3 讨论

不同检测系统尿轻链比对的报道少见,本研究采用多种方式联合评价 2 个检测系统尿轻链的可比性、一致性及偏移,可为临床结果解释提供参考。

EP9-A3 推荐 ESD 法判断离群值,本研究检出尿 κ-Ig、λ-Ig 的离群值比例均超出 5%,但除 5 个超线性点外,其余 19 个离群值均分布于 2 种方法线性范围低限或参考区间内,因此没有重新采样。

EP9-A3 推荐散点图反映整个测量范围内因变量与自变量的大致变化趋势,据此选择合适的拟合函数。本研究选择线性拟合模型,其尿 κ-Ig、λ-Ig 的相关系数均超过 0.98。应注意相关系数仅反映线性相关程度,无法反映系统误差,不应作为接受或拒绝测量程序的指标。

本研究偏差图显示方法间差值呈混合变化(SD 和 CV),采用排序偏差图计算偏移,各部分应至少包括 20 份样本。除尿 λ-Ig 在高浓度处(n = 22)估算偏移及其 95%CI 为 18.87%(14.03%~23.70%)外,其余均在可接受标准内。但该法用个体差值的平均值或中位数代表测量区间内任何浓度的偏移估计值,准确性不高,应进一步使用回归分析评估偏移^[4]。

EP9-A3 提供普通最小二乘(OLR)、加权最小二乘(WLS)、Deming 和 Passing-Bablok 回归 4 种线性模型,每种均有其适用性和局限性^[9-12],应根据方法间差值潜在变化特征选择合适的模型^[13-15]。对于混合变化,CV 恒定 Deming 和 P-B 回归均适用,但前者易受高浓度点差值变化较大的影响,P-B 回归是更适合的选择。

直线回归的适用范围应以自变量取值范围为限,为分析整个测量区间内尿轻链比对规律,本研究纳入了部分超线性数据。2 个检测系统线性范围虽不同,但均有自动稀释功能。在排除超线性点

前后可见 Deming 回归的截距与斜率变化较大,可见超线性样本仪器自动稀释误差对 Deming 模型影响较大。

Bland-Altman 散点图是评价一致性直观的方法,一致性程度越高,代表差值平均值的线越接近差值平均值为 0 的线。该方法的缺点为可能高估偏移。本研究超出 LoA 范围的散点中,除 1 个尿 κ-Ig 超线性点外,几乎均集中在 11 个低浓度样本上,但方法间差值平均值与 0 的差异均有统计学意义,一致性界限相差幅度均超出可接受标准,可见方法间结果存在差异。分析原因有:免疫散射比浊法可能存在抗原表位差异;检测程序、校准、精密度等存在差异;溯源到的参考物质和溯源级别不同。经 Wilcoxon 检验方法间尿 κ-Ig 测量值差异无统计学意义,可见秩和检验的效能低于 Bland-Altman 图。

本研究局限有:(1)部分样本为 24 h 尿,其与清晨中段尿对不同检测系统的影响未做评估;(2)尿轻链没有允许总误差可接受标准,也没有基于生物学变异^[16]及卫生行业相关可接受标准,以 1/2 血清轻链室间质评可接受范围作为评价标准;其医学决定水平也没有明确规定,采用 BN II 制造商推荐的参考区间低值作为医学决定水平。(3)恒定 CV 法和 P-B 回归的样本量偏少,需加大样本量来提高分析效能。

总之,2 种系统检测尿轻链存在差异,不能相互替代。低浓度和超线性样本偏移均较大,一致性界限范围相差幅度在临床不可接受,尚不能认为一致性良好。应告知不同检测系统间结果差异,在报告中注明检测系统,并使用不同的参考区间。建议使用相同仪器对同一患者样本连续监测,以保证结果的可比性。

4 参考文献

[1] Gigante A, Pellicano C, Leodori G, et al. Serum and urine free

light chains measurements in patients with systemic sclerosis: novel biomarkers for disease activity[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 205(2): 135-141.

[2] Jiang J, Zhao J, Liu D, *et al.* Different roles of urinary light chains and serum light chains as potential biomarkers for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. Peer J, 2022, 17(10): e13385.

[3] Hepojoki S, Kareinen L, Strandin T, *et al.* Urine and free immunoglobulin light chains as analytes for serodiagnosis of hantavirus infection[J]. Viruses, 2019, 11(9): 809.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples. Approved Guideline: CLSI EP09-A3[S]. Wayne, PA: CLSI, 2013.

[5] 李志辉, 杜志成. MedCalc 统计分析方法及应用[M]. 北京: 电子工业出版社, 2018: 209-225.

[6] De Sloovere MMW, Devreese KMJ. Evaluation of a commercial set of frozen plasmas for instrument-to-instrument comparability[J]. Int J Lab Hematol, 2021, 43(5): 1229-1236.

[7] Raju S, Walker W, Noel C, *et al.* Dimensional disparity between duplex and intravascular ultrasound in the assessment of iliac vein stenosis[J]. Vasc Med, 2021, 26(5): 549-555.

[8] Zhu GQ, Fu X, Ren YS, *et al.* Comparative analysis of three serum-free light-chain detection systems in the diagnosis of multiple myeloma[J]. Int J Lab Hematol, 2022, 44(3): 576-581.

[9] Funke SKI, Sperling M, Karst U. Weighted linear regression improves accuracy of quantitative elemental bioimaging by means of LA-ICP-MS[J]. Anal Chem, 2021, 93(47): 15720-15727.

[10] Hendelman T, Chaudhary A, LeClair AC, *et al.* Self-collection of capillary blood using Tasso-SST devices for Anti-SARS-CoV-2 IgG antibody testing[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0255841.

[11] Baumdicker F, Höelker U. Method comparison with repeated measurements—Passing-Bablok regression for grouped data with errors in both variables[J]. Stat Probab Lett, 2020, 164, 108801.

[12] Windrichova J, Broz P, Fuchsova R, *et al.* Comparison of four routinely used vitamin D automated immunoassays[J]. J Med Biochem, 2021, 40(3): 277-285.

[13] 徐建华, 刘冬冬, 黄宪章, 等. 新指南 CLSI EP9-A3 在方法学比对及偏移评估中的应用[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(12): 894-897.

[14] Ayan D, Soylemez S. Measuring plasma ferritin levels with two different methods: A comparison of Roche Cobas E601 versus Roche Cobas c501 (integrated modular system Roche Cobas 6000)[J]. J Med Biochem, 2020, 39(1): 13-18.

[15] Bozkaya G, Sisman AR. The comparison of analytical performances of Mindray CL-1000i and Beckman Coulter Access II Troponin I methods in the light of recent guidelines and the quality requirements[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19): 1237.

[16] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 241-245.

(收稿日期:2022-06-15)

(本文编辑:王海燕)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

临床检验杂志网站及远程稿件处理系统开通

为方便读者投稿、专家审稿并加快杂志出版周期及提升办刊质量,本刊开通网站和远程稿件处理系统。系统包括作者远程投稿系统、专家远程审稿系统、编辑在线办公系统、网上期刊发行系统及读者订阅系统等。为方便作者、读者和审稿专家熟悉使用本系统,现将有关注意事项告知如下:

- 1.第一次使用本系统的作者登录本刊网站(www.lcyjzz.com)后点击用户登录菜单下的作者投稿进行注册,注册时请按要求逐项填写完整,所填内容必须真实。注册完成后即可在线投稿,系统在作者投稿成功后自动将相关信息发至作者指定邮箱。一次注册,长期有效。请务必注意不要重复注册。
- 2.投稿后,作者以注册时设定的用户名(E-mail)和密码登录投稿系统,可随时了解稿件的编审进程。
- 3.编委和审稿专家可以用同一用户名登录审稿系统或以作者身份投稿。
- 4.在使用过程中如遇问题或有好建议请和我们联系,联系电话:025-83620683;E-mail:editor@lcjyzz.com或lcjyzz@163.com。

《临床检验杂志》编辑部