

采供血机构 ALT 初筛检测质量保证的探讨

王韵¹ 汪峰¹ 费静娴¹ 孙泉¹ 陈义柱¹

[摘要] 目的:通过受试者工作特征曲线(ROC)分析血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)初筛设备的性能,确定最佳临界值,进一步提升 ALT 初筛质量。方法:选取湖州市中心血站进行 ALT 初筛的 3 种品牌设备(设备 A、B、C),分别收集每台设备初筛检测数据及对应的实验室检测数据各 100 份,以实验室检查结果为标准,以 40 U/L 为临界值,建立 3 台设备 ALT 检测的 ROC 曲线,比较曲线下面积(AUC),计算最佳临界值(cutoff),并比较修正 cutoff 值或参数前、后,3 台设备 ROC 曲线变化情况和实验室 ALT 检测报废率的差异。结果:修正前 3 台设备的 AUC 分别为 0.751、0.863 和 0.899,试验准确性一般,3 台设备与实验室全自动生化分析仪检测值差异有统计学意义($P < 0.05$)。对设备的初筛临界值进行修正后,3 台设备 ROC 曲线均有明显改善,设备 A、B 初筛 ALT 报废率显著上升,设备 C 初筛报废率显著下降,对应实验室 ALT 检测,设备 A、B 报废率显著下降($P < 0.05$),设备 C 报废率变化不明显($P > 0.05$)。结论:运用 ROC 曲线可对 ALT 初筛设备检测准确性进行常规监控,可及时发现初筛设备检测准确性问题,对保证 ALT 初筛质量,减少血液报废有较好的实用价值。

[关键词] 丙氨酸氨基转移酶;初筛;质量保证

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.011

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Discussion on quality assurance of ALT primary screening in blood collection and supply institutions

WANG Yun WANG Feng FEI Jingxian SUN Quan CHEN Yizhu

(Huzhou Central Blood Station, Huzhou, 313000, China)

Corresponding author: WANG Feng, E-mail: wf0108@163.com

Abstract Objective: To analyze the performance of ALT primary screening equipment by ROC curve, determine the optimal critical value, and further improve the quality of ALT primary screening. **Methods:** Each of the three brands of ALT primary screening equipment used in our station was selected (defined as equipment A, B and C), and 100 copies of primary screening test data and corresponding laboratory test data of each device were collected respectively. With laboratory test results as the standard and 40 U/L as the critical value, ROC curves of ALT detection of the three devices were established. The area under the curve (AUC) was compared and the optimal critical value (cutoff) was calculated. And the ROC curve changes of the three equipments and the difference of ALT scrap rate in the laboratory before and after modifying the cutoff value or parameter were compared. **Results:** The AUC of the three devices before modifying were 0.751, 0.863 and 0.899, respectively. The test accuracy was general, and there were significant differences between the three devices and the automatic biochemical analyzer ($P < 0.05$). After the initial screening critical value of the equipment was corrected, ROC curves of the three equipments were significantly improved, ALT scrap rate of equipment A and B increased significantly in the initial screening, and ALT scrap rate of equipment C decreased significantly. Corresponding to ALT test in the laboratory, ALT scrap rate of equipment A and B decreased significantly ($P < 0.05$) and the scrap rate of equipment C does not change significantly ($P > 0.05$). **Conclusion:** The ROC curve can be used to routinely monitor the detection accuracy of ALT primary screening equipment and timely find the detection accuracy problems of ALT primary screening equipment. It might have good practical value to ensure the quality of ALT primary screening and reduce the scrap of blood.

Key words alanine aminotransferase; primary screening; quality assurance

血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)是反映肝细胞损伤最灵敏的酶学检测项目,也是我国献血者筛查的一项重要指标,目前

采供血机构主要采用干化学和半自动生化分析仪对献血者进行献血前筛查,以控制 ALT 的报废率。由于检测设备长期处于户外工作,设备性能衰减较快,且国产设备配套试剂批间差异较大,导致即使进行了献血前筛查,ALT 实验室报废占比依然较

¹湖州市中心血站(浙江湖州,313000)

通信作者:汪峰, E-mail: wf0108@163.com

大^[1-3]。为保证初筛质量,很多检测机构通过加强设备性能比对来监测初筛设备的检测准确性^[4],但比对自身并不能提供明确的校准参数,还需要通过标准品或计算测量不确定度来进行后续的工作,费时费力,成本也相当可观^[5]。ALT 筛查检测属于定量检测,考虑到采供血机构的特殊性,对 ALT 检测结果只需要定性结果(合格或不合格),因此本研究尝试使用常用于定性检测方法性能评价的受试者工作特征(ROC)曲线,通过收集日常的初筛和实验室检测数据对 ALT 初筛设备检测的准确性进行常态化持续监控,取得良好效果,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂

实验室检测设备为贝克曼 AU400 全自动生化分析仪,设备经国家和省室间质评验证,准确性符合要求,试剂为科华生物 ALT 检测试剂。

初筛检测设备为我站目前使用的 3 种品牌的 ALT 初筛检测设备,包括:艾康 MissionTM C-100 ALT 干化学快速生化检测仪(设备 A)及配套检测试纸条;罗氏 Reflotron 干化学快速生化检测仪(设备 B)及配套干化学试纸条;希望医疗 XW1000C 全自动生化分析仪(设备 C)及配套试剂。

所有设备均在有效检定周期内,试剂均在有效期内。

1.2 数据收集

分别收集 2020 年 8 月和 10 月无偿献血者血液初筛和实验室检测 ALT 项目数据各 300 份,其中每个品牌设备每个月各收集 100 份。考虑到所选的标本均为初筛检测合格标本,即大部分数据均 <50 U/L,为保证选取数据的量和分布的正态性,本研究以 40 U/L 为临界值(AU400 全自动生化分析仪检测结果为金标准),尽可能选择检测值在 30~50 U/L 的检测数据,其中检测值 ≥40 U/L 判定为 1(不合格),<40 U/L 判定为 0(合格)。

分别收集 3 台设备 2020 年 1 至 8 月和 2021 年 1 至 8 月的实验室 ALT 检测数据,统计 3 台设备在 2 个时段的 ALT 检测报废率。

1.3 方法

以 2020 年 8 月无偿献血者血液初筛和实验室检测 ALT 项目数据建立 3 种初筛设备 ALT 检测准确性的 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)。

分析已获得的 ROC 曲线,以约登指数(YI), $YI = 灵敏度 + 特异度 - 1$ 最大的切点对应的临界值 $\times 50/40$ (因本研究临界点选择 40 U/L,故进行修正),获得 3 台设备修正后检测的最佳检测临界值(cutoff)。

使用最佳 cutoff 修正初筛设备参数,再以 2020 年 10 月无偿献血者血液初筛和实验室检测 ALT 项目数据重新计算 3 种初筛设备 ALT 检测准确性的 ROC 曲线,计算 AUC,比较修正前后的 AUC 值是否改善。

计算 3 台设备 2020 年 1 至 8 月和 2021 年 1 至 8 月的初筛和实验室 ALT 检测数据,比较 3 台设备在 2 个时段(参数修正前后)的初筛和实验室检测报废率是否存在差异。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 进行数据处理,初筛设备检测准确性验证采用 ROC 曲线进行分析、作图,并确定最佳 cutoff; cutoff 修正前后报废率的比较使用 GraphPad Prism 8.0 进行 χ^2 检验并作图。

2 结果

2.1 确定 3 台 ALT 初筛设备最佳临界值

依据 2020 年 8 月的检测数据见表 1,以 AU400 生化分析仪检测结果为标准,建立 3 台设备的 ROC 曲线,计算 3 台设备的最佳 cutoff。3 台设备 AUC 分别为 0.751、0.863 和 0.899,3 台设备与实验室 AU400 生化仪的分组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),从准确性上看,设备 C > B > A,见表 2。选择 YI 最大的截断点对应的界值乘以 50/40 后作为检测的最佳 cutoff,得出设备 A 的 cutoff 为 48.125 U/L,设备 B 的 cutoff 为 43.125 U/L,设备 C 的 cutoff 为 51.875 U/L,2 台干化学生化分析仪检测值偏低,特别是设备 A,而设备 C 则偏高。

表 1 3 台初筛设备 ALT 初筛和对应实验室检测值数据特征

| 设备 | 初筛检测结果 | | 实验室检测结果 | |
|----|--------|-----|---------|-----|
| | 合格 | 不合格 | 合格 | 不合格 |
| A | 63 | 37 | 68 | 32 |
| B | 52 | 48 | 56 | 44 |
| C | 44 | 56 | 38 | 62 |

表 2 3 台初筛设备 ROC 曲线分析和最佳 cutoff 结果

| 设备 | SE | AUC | 95%CI | | P | YI | cutoff |
|----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| | | | 上限 | 下限 | | | |
| A | 0.049 | 0.751 | 0.655 | 0.847 | <0.001 | 0.409 | 43.125 |
| B | 0.039 | 0.863 | 0.786 | 0.940 | <0.001 | 0.655 | 48.125 |
| C | 0.031 | 0.899 | 0.838 | 0.961 | <0.001 | 0.677 | 51.875 |

2.2 cutoff 修正前、后 3 台初筛设备 ROC 曲线比较

3 台初筛设备临界值或参数修正后,比较 2020 年 8 月和 10 月的 ROC 曲线,结果 3 台设备的 AUC 值均有所提升,设备 A(0.751 vs 0.865),设备 B(0.863 vs 0.932),设备 C(0.899 vs 0.939),其中设备 B 和 C 的 AUC 值均 > 0.9,见图 1。

2.3 cutoff 修正前、后 ALT 报废率的比较

2.3.1 初筛 ALT 报废率比较 使用修正后的 cutoff,3 台初筛设备初筛报废率均有变化,A、B 设备报废率明显上升,设备 A(8.42% vs 12.67%),设备 B(9.09% vs 13.56%), χ^2 分别为 5.756 和 5.308,对应 P 值分别为 0.016 和 0.021。设备 C 与设备 A、B 相反,初筛报废率明显下降,10.72% vs 7.43%, χ^2 为 6.285,对应 P 值为 0.012,见图 2。

2.3.2 实验室 ALT 报废率比较 收集 cutoff 修正前后各 8 个月实验室 ALT 报废率的相关数据,结果使用修正 cutoff 后,A、B 设备实验室 ALT 报废率有明显下降,其中设备 A(0.7% vs 0.2%),设备 B(0.9% vs 0.4%), χ^2 分别为 6.563 和 3.993,对应 P 值为 0.010 和 0.046,临界值调整后报废率

有显著下降。设备 C 报废率差异无统计学意义,为 0.4% vs 0.3%($P=0.333$),见图 3。

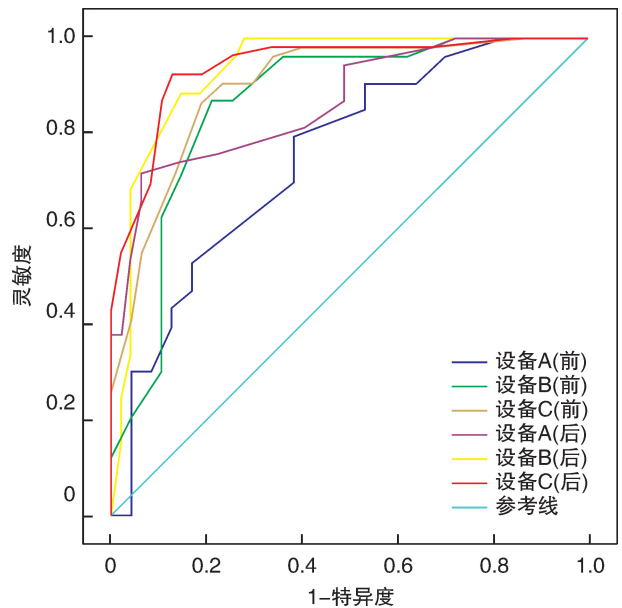


图 1 3 台初筛设备参数修正前、后 ALT 检测 ROC 曲线比较

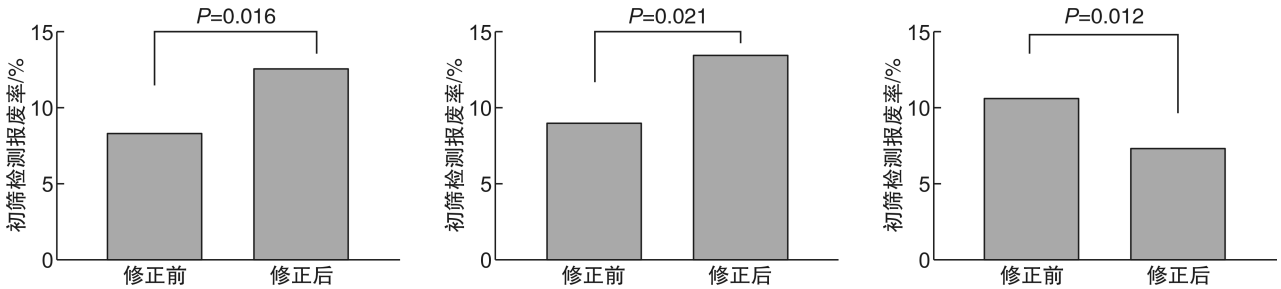


图 2 参数修正前、后 3 台设备 ALT 初筛报废率比较

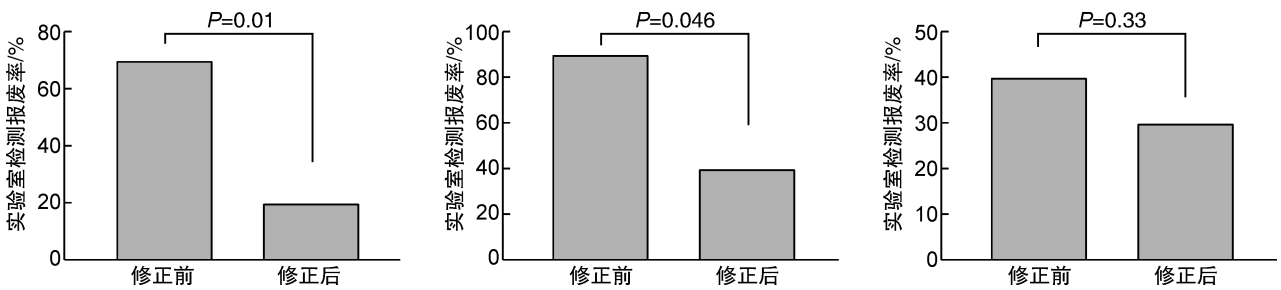


图 3 参数修正前、后 3 台设备 ALT 实验室报废率比较

3 讨论

在我国献血者因 ALT 初筛不合格而淘汰的献血者比例超过 10%^[3],其中存在部分因初筛检测不准确而导致的误淘汰。在实验室检测报废中,ALT 检测不合格的占比持续保持较大比重,不仅对珍贵的血液资源造成了一定浪费,也对献血者关

爱 and 无偿献血公益事业的顺利开展产生不良影响^[6]。因此,如何保证初筛 ALT 检测的准确性,减少血液报废成为采供血机构工作者探讨的重要课题。

本研究采用 ROC 曲线,起初用于雷达信号接受能力的评价^[7-9],1995 年,美国临床实验室标准

化委员会(NCCLS)批准将其作为实验室临床试验准确性评价的准则。AUC 在 1.0~0.5 之间, AUC>0.5 的情况下, AUC 越接近 1.0, 说明诊断效果越好。0.5<AUC<0.7 时, 诊断准确率较低; 0.7≤AUC<0.9 时, 诊断准确性中等; AUC≥0.9 时, 诊断有较高的准确性; AUC=0.5 时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值。本研究结果显示, 3 台设备的 AUC 分别为 0.751 vs 0.863 vs 0.89, 均在 0.7~0.9, 检测准确性均未达到优秀, 且 3 台设备初筛检测结果与实验室检测结果存在显著差异($P<0.05$), 可能是我站实验室 ALT 检测报废率偏高的原因之一。在使用 YI 最大的截断点对应的界值对各设备的 cutoff 进行修正后, 发现设备 A 的 cutoff 值为 43.125 U/L, 设备 B 的 cutoff 为 48.125 U/L, 设备 C 的 cutoff 为 51.875 U/L, 2 台干化学分析仪检测值偏低, 特别是设备 A, 与国家规定的临界值 50 U/L 差距较大, 造成实验室检测报废的概率较大。设备 C 为新近购买的半自动生化分析仪, 使用前经过严格的校准和确认, 但在此次检测结果准确性评测中发现, AUC 虽较 2 台干式生化仪高, 但仍未达到优秀水平。调查原因发现, 此台设备主要用于机采血小板的初筛检测, 工作人员为降低实验室的报废率, 将设备 C 的系数人为调高 5%, 此做法在降低实验室的报废率上有一定效果, 但不同设备或者同一设备在不同时间段, 性能存在差异, 盲目地修改参数, 无数据支持, 调整的精确性无法保证, 也可能发生调整过头的现象, 造成宝贵血源的浪费, 不利于固定献血者队伍建设。而本研究结合 ROC 曲线上各切点的灵敏度和特异度结果, 选择曲线上尽量靠近左上方 YI 最大的切点为 cutoff, 可根据不同设备性能, 精确的对参数进行调整。从使用修正后参数的成效看, 3 台设备的初筛报废率修正前、后都有显著变化, 分别是设备 A (8.42% vs 12.67%), 设备 B (9.09% vs 13.56%), 设备 C 与设备 A、B 相反, 初筛报废率明显下降, 10.72% vs 7.43%, 均 $P<0.05$, 说明设备 A、B 在修正前存在一定比例的漏检, 而设备 C 则存在误淘汰现象。对应的实验室检测情况则为 ALT 报废率明显下降, 效果显著。其中设备 A (0.7% vs 0.2%), 设备 B (0.9% vs 0.4%), $P<0.05$ 。设备 C 报废率虽有下降 (0.4% vs 0.3%), 但差异无统计学意义, 显示即使调低系数, 也未造成报废率的提升。

本研究在实验设计时没有选择血站技术操作

规程中规定 50 U/L 作为临界值, 主要是考虑到研究对象都是筛查过的标本, 所有初筛数据均<50 U/L, 因此选择 300 份数据中位数附近的 40 U/L 作为临界值, 以确保分析数据的正态性分布。从各设备的检测线性范围看, 这种调整并未影响分析的准确性。另外本研究中设备 C 修正后的 cutoff 上调了 3.75%, 但该设备实际是在原装校准品校准后 cutoff 下调了 5.00%, 两者还存在 1.25% 的差距, 其原因可能与抽样以及检测环境、人员操作、设备在使用过程中性能变化有关, 今后的工作中, 将进一步研究更合理的抽样模式, 来完善质量监控工作。

综上所述, 利用 ROC 曲线对初筛 ALT 检测设备质量进行监控, 不仅可以评估设备的性能, 还可以为设备参数的校正提供数据支持, 适合于初筛 ALT 检测质量的动态监控和质量保证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kneeman JM, Misdradi J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5(3):199-207.
- [2] 钟利. 影响无偿献血者 ALT 不合格相关因素分析 [J]. *医药前沿*, 2019, 9(9):230-231.
- [3] 党进, 王英. 血站新规程实施前后 ALT 检测模式的回顾与探讨 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(10):894-895.
- [4] 徐远东, 耿帆, 包一熙, 等. 基于 PANA 9600E 全自动核酸工作站的超敏 HBV DNA 定量检测性能评价 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(4):239-243.
- [5] 耿帆, 肖圣达, 徐远东, 等. 不同商品化试剂对临床血清样本 HBV DNA 定量检测结果的影响 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(6):379-384, 389.
- [6] 陈燕君. 无偿献血者 ALT 升高原因分析及应对策略探究 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8(3):243-245.
- [7] Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2017, 17(1):53.
- [8] Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic(ROC)curves: review of methods with applications in diagnostic medicine [J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(7):07TR01.
- [9] Cao R, López-de-Ullibarri I. ROC Curves for the Statistical Analysis of Microarray Data [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1986:245-253.

(收稿日期:2022-08-23 修回日期:2022-09-27)