

力。作为自然科学技术的一般规律,我相信,在面对挑战与竞争中,放射免疫分析技术将会进步得更快、发展得更好,为繁荣体外分析技术作出应有的贡献。

参 考 文 献

1 Cause JE et al. Clin Chem, 1990; 36: 525
 2 汪寅章等. 中华核医学杂志, 1994; 14(3): 170
 3 李振甲等. 第四届全国核医学学术会议论文摘要汇编, 武汉, 1993; 94
 4 李振甲等. 中华核医学杂志, 1986; 6(3): 141

5 李建华等. 中华核医学杂志, 1988; 8(2): 104
 6 Odell WO et al. Clin Chem, 1986; 32: 1873
 7 Diamandis EP et al. Clin Chem, 1991; 37(5): 625
 8 朱承谟. 中华核医学杂志, 1991; 11(增刊): 1
 9 叶维新等. 实验核医学, 长春: 吉林科技出版社, 1990: 198
 10 冯国平等. 中华核医学杂志, 1990; 10(2): 98
 11 胡镇球等. 中华核医学杂志, 1992; 12(4): 226
 12 吴德福等. 中华核医学杂志, 1992; 12(4): 247

(收稿日期: 1994-11-16)

RIA 误差分析的理论估算系统

吴德福综述

摘 要:概述了 RIA 随机误差分析理论估算系统的实践、理论基础和有关数理统计学原理的应用,以及 RIA 各项质量指标的定义、检测评价方法,同时还推导出一些重要参数的函数表达式。这将为 RIA 质量的规范化管理提供一个必要的前提。

关键词:随机误差 反应误差关系 精密度 置信限

传统的 RIA 误差分析和质量评价,原则上都建立在样品实测值的基础上。这里包含样品计数和浓度的实测值。这种评价方法的明显缺陷是:RIA 常规检测样本含量小,复管数一般 ≤ 2 ,所以靠实测值统计计算得到的误差数据极不稳定;另外,由于误差没有通用的表达式,无法进入理论分析、函数计算、图像描述等这些深层次的领域,从而极大地妨碍了它在理论和实践方面的提高。

从七十年代中叶以来,专家门就致力于创建 RIA 误差分析的理论估算系统,迄今这一系统的总体结构已经完成。虽然在某些特定场合、某些细节上还有这样或那样的问题亟待解决,但从总体上看,RIA 的误差分析、质量评价已完全可转到理论估算系统上来了。这标志着 RIA 方法已逐步走上成熟的阶段。

1 建立反应误差关系函数

用多批复管计数的历史资料构成大样本(如含复管 200 对以上),统计建立样品计数误差 S_u 与其计数 u 之间的函数关系,称为反应误差关系(RER)。它是理论估算系统的基础和出发点,全部 RIA 误差分析就在这个基础上展开。

国际免疫分析专家们推荐 RER 的回归函数模型为下述表达式^[1]:

$$S_u^2 = \alpha \cdot u^\beta \tag{1}$$

式中, u 为样品计数,函数的自变量; S_u^2 为计数方差的期望值,函数的应变量, α 、 β 为回归常数。

当然,式(1)也可转换为计数误差的形式,即:

$$S_u = (\alpha \cdot u^\beta)^{1/2} \tag{2}$$

在目前常用的 RER 回归函数中,还有另一种简单的线性回归模型:

$$S_u = \alpha + \beta u \quad (3)$$

假设统计 m 对复管的计数资料,每对复管的计数均值为 $\bar{u}_i (i=1 \sim m, \text{下同})$,其标准差为 S_i ,则式(3)的回归常数可用下述二式计算得到:

$$\beta = \frac{\sum_{i=1}^m \bar{u}_i \cdot \sum_{i=1}^m S_i - m \sum_{i=1}^m (\bar{u}_i S_i)}{(\sum_{i=1}^m \bar{u}_i)^2 - m \sum_{i=1}^m \bar{u}_i^2} \quad (4)$$

$$\alpha = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m S_i - \beta \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \bar{u}_i \quad (5)$$

建立 RER 函数表达式后,样品计数误差不再依赖复管实测计数 u_1, u_2 进行计算 ($S = |u_1 - u_2| / \sqrt{2}$),而是直接将复管计数均值 \bar{u} 代入 RER 函数,求得计数误差的理论估算值或称期望值,并用它对整个分析系统的随机误差进行估算、评价。

2 从反应误差估算剂量误差

作为通用的函数表达形式,假设标准曲线函数为 x, y 坐标系,表达式为:

$$y = F(x) \quad (6)$$

式中, y 为反应,函数的应变量; x 为剂量,函数的自变量。

根据标准曲线函数及反应误差关系导出剂量误差的一般表达式为^[2]:

$$S_x = \frac{S_y}{F'(x)} \quad (7)$$

式中, S_x 为剂量误差; S_y 为反应误差; $F'(x)$ 为函数在计算点 x 的一次微商,即标准曲线在该点的斜率^[注]。

在式(7)中引入 RER 和标准曲线的具体表达式,便可得到剂量误差的确切函数表达。例如标准曲线采用四参数 Logistic 函数,表达为^[1]:

$$u = \frac{a-d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d \quad (8)$$

式中, a, b, c, d 为标准曲线的回归常数。

RER 则用(3)式表达,于是分析系统剂量误差的函数表达式将按以下步骤推导出来:

标准曲线函数的一次微商表达为^[2]:

$$\frac{du}{dx} = \frac{-b(a-u)(u-d)}{x(a-d)} \quad (9)$$

剂量误差期望值 S_x 函数式就表达为:

$$\begin{aligned} S_x &= \frac{S_u}{\frac{du}{dx}} = \frac{\alpha + \beta \cdot u}{\frac{-b(a-u)(u-d)}{x(a-d)}} \\ &= \frac{x(a-d)(\alpha + \beta \cdot u)}{-b(a-u)(u-d)} \end{aligned} \quad (10)$$

剂量变异系数 CV_x 就相应表达为:

$$CV_x = \frac{(a-d)(\alpha + \beta \cdot u)}{-b(a-u)(u-d)} \quad (11)$$

倘若 RER 函数用(1)式表达,则剂量误差为:

$$S_x = \frac{x(a-d)(\alpha \cdot u^{\beta})^{1/2}}{-b(a-u)(u-d)} \quad (12)$$

$$CV_x = \frac{(a-d)(\alpha \cdot u^{\beta})^{1/2}}{-b(a-u)(u-d)} \quad (13)$$

式(10)至(13)便是剂量误差理论估算值或期望值的典型函数表达,用它们可以计算列表或作图展示全部量程上分析系统的剂量误差,称为精密度图。

3 从剂量误差估算测值置信限

根据统计学的一般原理,在 RIA 随机误差分析中,针对特定问题作出某些合理的假设,我们推导出置信限 (CL) 的表达式如下^[4]:

对标准曲线的线性坐标系统,表达式为:

$$CL_x = \bar{x} \pm K \cdot S_x \quad (14)$$

对标准曲线的非线性坐标系统,表达式为:

$$CL_x = X \pm K' \cdot S_x \quad (15)$$

上二式中, CL_x 和 CL_x 为测值剂量 95% 概率置信限的线性、非线性表达; S_x 和 S_x 为

[注]:式(7)是一个通用的数学表达式, $F'(x)$ 可为正或负,但用于标准差的计算时,只能取正,故要特别注意其正、负号的处理。

剂量误差; K 和 K' 为误差转换为误差置信限的转换系数; X 和 x 为泛指剂量, 它们可为以下三种情况: ①可为复管测值剂量的均值, 这时应为 \bar{X} 和 \bar{x} . ②可为单管测值剂量. ③在对分析系统作全量程精密度分析时, 它们可为标准曲线剂量轴上任一指定剂量.

表1 转换系数 K 与样本含量 m 的关系

m	50	100	150	200	300	500
t	2.009	1.984	1.978	1.972	1.967	1.965
K	1.0947	1.0661	1.0538	1.0465	1.0379	1.0293

剂量置信限是一个极重要的统计学概念和分析系统的质量指标, 它对分析结果的可靠性评价和临床应用具有明确的指导意义. CL_x 定义为: 根据本次分析结果(剂量 x 或 X), 按统计学原理预期, 在分析系统一切不变(含操作人员)的条件下, 对该样品重复进行分析, 其结果 95% 概率能够重复的那样一个区间.

在用大样本建立 RER 函数之后, 根据表 1 可取 $K \approx 1.05$ 估算测值剂量置信限, 表达式简化为:

$$CL_x = X \pm 1.05 S_x \quad (17)$$

由于 S_x 已有确切的函数表达式, 如(7)、(10)、(12)等式所述, 因此将它们引入(14)、(15)、(17)等式, 使剂量置信限也获得了确切的表达. 同时, 在计算 S_x 时可一并将 CL_x 计算出来, 不必另作单独处理.

在标准曲线的非线性系统中, 由于须将线性变量 u 、 y 转换为非线性变量 Y [如 $Y = \text{Logit}(y) = \ln\left(\frac{y}{1-y}\right)$], 使式(15)中的系数 K' 在反应的不同段落不能保持恒定, 成为一个数值在 K 附近变化的“可变常数”. 在反应的极大小两端变异较大. 此点只能代入具体非线性变换式逐点计算. 此不详述.

剂量置信限除本身就是分析系统的极重要质量指标外, 同时它也是估算系统上下可

式(14)中的 K 值由建立 RER 函数时的样本含量 m 来确定, 其关系式为:

$$K = 1 \pm \frac{t}{3\sqrt{m}} \quad (16)$$

式中, t 为 Student 分布 95% 概率界值, 称 t 值. 表 1 列出了 K 与 m 之间的数值关系.

测限的依据. 例如, 国际临床化学协会(IFCC)曾建议任何临床化学分析的主要质量参数, 应尽可能采用精确定义的数字统计名词. 其中, RIA 灵敏度定义为系统的可测下限, 即测值置信限下限为零时的测值. 低于此值时, 测量结果在统计上与零没有显著区别^[3].

根据这一定义, 我们可以写出测值剂量置信限下限 LCL_x 的表达式为:

$$LCL_x = X - K \cdot S_x$$

令 $LCL_x = 0$, 并移项, 可得:

$$X = K \cdot S_x$$

$$\therefore CV_x = 1/K \quad (18)$$

即在标准曲线的低浓度段可找到某一个剂量点, 其剂量精密度 CV_x 等于 $1/K$, 该点即为分析系统的可测下限. 当 K 取 1.05 时, $CV_x = 0.952$; 当 K 取 1 时 [EKINS · RP 定义灵敏度的方法], $CV_x = 1$.

4 RIA 误差分析全图

当 RER, S_x 和 CL_x 三个层次的误差分析在概念、定义、计算方法、表达式等方面都得到解决之后, 统计学方法在这一领域的应用就基本上扫除了障碍, 分析系统符合数理统计学、计量学严格定义的质量指标按照下述误差分析全图就可以一一给出来了.

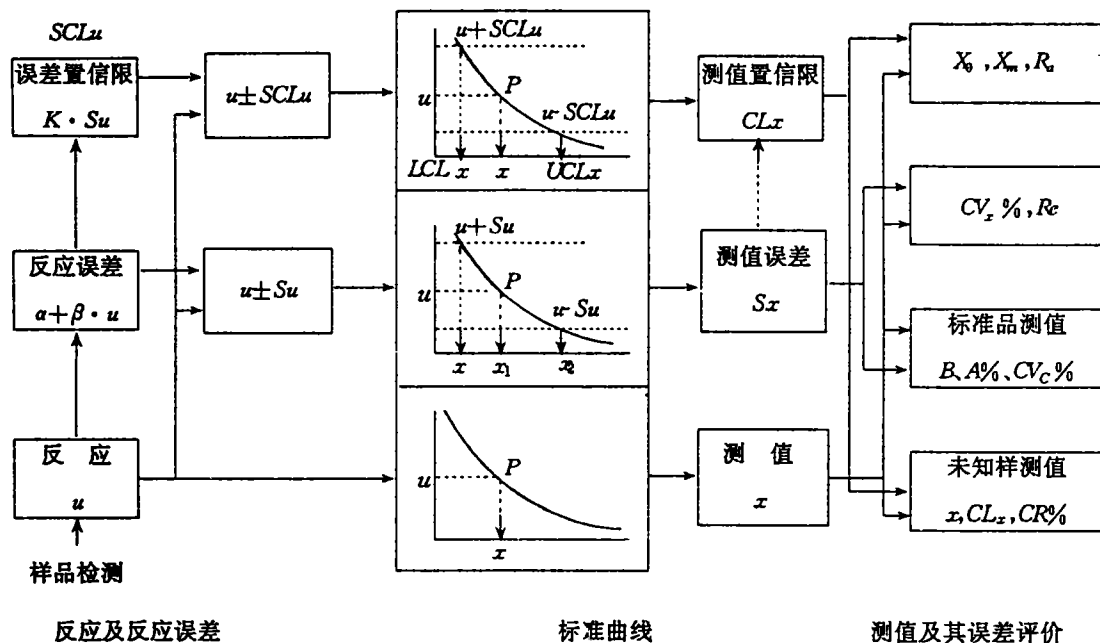


图1 RIA 误差分析全图

5 RIA 质量的统计学描述

RIA 的质量,由药盒品质和实验的主、客观条件所共同确定。

所谓药盒品质,包括反应体系的选择、最佳条件的优化组合等。这些因素对分析质量的影响将最终反映到标准曲线的参数之中,特别是它的斜率,更集中地反映了整个分析系统的特性,在剂量方面给予一定“刺激”,造成剂量的微小变化,标准曲线的斜率就显示出系统的反应(辐射计数)将有多大相应的变化;在曲线的不同段落?这变化将是怎样的不同?这乃是分析系统最重要的特性。

所谓主客观实验条件的影响,指的是操作水平的高低、使用器械的优劣、检测仪器的稳定性等。这一方面的作用,将反映到用大量实验的历史资料所统计建立的 RER 函数之中。

相同的处理方法可增进实验结果的可比性。因此,在对 RIA 质量进行统计学描述之前,统一主要的处理方法是十分必要的。标准曲线采用四参数 Logistic 函数这一国际免疫

专家们共同推荐的模型^[1],其表达式为:

$$u = \frac{a-d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d \quad (19)$$

其反求剂量的函数表达式为:

$$X = c \cdot \left[\frac{a-u}{u-d} \right]^{\left(\frac{1}{b}\right)} \quad (20)$$

RER 采用我国较为通用的线性回归模型,即式(3);转换系数 K 作为一个常数由(16)式计算或近似取 1.05。

在上述三方面的条件下,RIA 质量的统计学描述指标及其数学表达式将如下述。

5.1 分析系统的可测下限 X_0

X_0 定义为测值剂量置信限下限等于零时的测值,它也用来表示分析系统的灵敏度。根据这一定义,推导出 X_0 的函数表达式为^[4]:

$$X_0 = c \cdot \left[\frac{aK\beta + Ka}{a - Ka - d(1 + K\beta)} \right]^{\left(\frac{1}{b}\right)} \quad (21)$$

5.2 分析系统的可测上限 X_m

理论上,四参数 Logistic 函数系统可延伸至剂量无穷大段落。即当反应接近非特异结合计数的期望值 d 时,对应的剂量就趋于

无穷大。 X_m 定义为剂量置信限上限趋于无穷大时的剂量。根据这一定义推导出 X_m 的表达式为:

$$X_m = c \cdot \left[\frac{a(1-K\beta) - (d+K\alpha)}{K\alpha + dK\beta} \right]^{\left(\frac{1}{k}\right)} \quad (22)$$

当然,在实际应用中勿需外推至无穷大段落。以标准样品的最大剂量 X_{max} 或将标准曲线外推至精密度满足一定要求的剂量点作为分析系统的可测上限,似较合理。

5.3 分析系统的量程 R_c

R_c 定义为分析系统可测上下限之间的范围。

$$R_c = X_m - X_0 \quad (23)$$

5.4 分析系统的偏倚 B

B (Bias) 定义为标准品样测值的均值 (\bar{X}) 与其标称真值 (T_s) 之间的差,是系统误差的表征。

$$B = \bar{X} - T_s \quad (24)$$

在量程范围内的不同段落,一般偏倚是不同的。原则上应在 X_{max} 的 0.7, 0.5, 0.3 各点左右求取偏倚,用最差的一个表征本系统的偏倚。其次偏倚的获得有赖于标准品及其真值 T_s 。这是一个国内外目前还没有妥善解决的问题。IAEA 曾拟用外质评系统 (EQAS) 获得的“全员检整均值 (ALTM)”作为真值来用,结果由于各实验室的测定值离散度太大 [$CV\% = 22.4(T_1), 26.2(T_2), 43.4(TSH)$], 无法形成权威来计算评价各实验室的偏倚^[5]。目前只能用有关部门提供的外质评样品的标称值,作为约定真值来用。根据 EQA 样的来源,可分为以下三级: A 级为 IAEA, WHO 等国际机构所提供; B 级由国家主管部门如卫生部等所发布; C 级由地区性 EQA 组织机构所提供。

5.5 分析系统的精密度 S_x, CV_x

分析系统的随机误差用精密度的两项指标来描述,其表达式为:

$$S_x = \frac{X(a-b)(\alpha + \beta \cdot u)}{-b(a-u)(u-d)} \quad (25)$$

$$CV_x = \frac{(a-d)(\alpha + \beta \cdot u)}{-b(a-u)(u-d)} \quad (26)$$

上二式中, u 是用 (19) 式表达的剂量 x 的函数,为了表达的简练,没有引入到式中来。从式中可知,分析系统的精密度在量程范围内是剂量的函数,不是一个定值。用 (25)、(26) 式可计算出系统的精密度数据表,绘制出精密度图。

5.6 分析系统的准确度 $A, A\%$

分析系统的准确度是系统误差、随机误差的综合。其表达式为:

$$A = \sqrt{B^2 + S_x^2} \quad (27)$$

$$A\% = \frac{A}{T_s} \cdot 100\% \quad (28)$$

式中, B 为偏倚已如前述; S_x 为剂量误差,可由标准样品复管测值统计得到,或将该复管测值剂量代入 (25) 式计算得到。

5.7 分析系统测值置信限 CL_x

未知样测值剂量 X 的 95% 概率置信限表达为:

$$CL_x = x \left[1 \pm K \frac{(a-d)(\alpha + \beta \cdot u)}{-b(a-u)(u-d)} \right] \quad (29)$$

这里我们专门提出“测值可信率 $CR\%$ ”这样一个测值可靠性描述的指标,定义为:

$$CR\% = \left[1 - \frac{K \cdot S_x}{x} \right] \cdot 100\% \quad (30)$$

它的统计学含意是置信限半区 ($K \cdot S_x$) 占测值的百分率,使测值从 100% 可信降低到了何种程度。这一指标直接展示测值在多大程度上是可信的。利用 (30) 式还可绘出分析系统的测值可信率图。

我们认为,为了建立较为准确的统计学概念和保证正确的应用,在精密度分析这个领域,用测值置信限 CL_x 代替标准差 S_x ; 用测值可信率 $CR\%$ 代替 $CV_x\%$, 其数理统计学意义更为明白和直观,对广大医务工作者来说更易理解和运用。

5.8 分析系统的工作区 $R, R\%$

工作区也有人称为“可靠工作区”，定义为准确度满足特定要求的段落。在RIA领域，由于目前偏倚难于检测，沿用传统观念，工作区仅由精密度来确定，一般指 $CV_x\% \leq 10$ 的段落。因此，工作区是分析系统精密度计算、评价的内容之一，数据可从(26)式的计算中获取，不必单独另作计算。

建议采用相对工作区 $R_x\%$ 这样一个更加形象化的方法来描述、评价工作区，它定义为：

$$R_x\% = \frac{R_x}{X_{\max} - X_0} \cdot 100\% \quad (31)$$

实际上， $R_x\%$ 表明了工作区占量程的百分率。这一指标对分析系统进行分级评价非常有用。

5.9 批间重现性 $CV_i\%$

对质控血清样的多批检测结果，分高、中、低浓度分别进行统计评价。若共统计 m 批，每批测值均值为 $\bar{X}_i (i=1 \sim m)$ ，总均值为 $\bar{\bar{X}}$ ，则 m 批测值的批间重现性表达为：

$$S_i = \sqrt{\frac{1}{m-1} \sum_1^m (\bar{X}_i - \bar{\bar{X}})^2} \quad (32)$$

$$CV_i\% = \frac{S_i}{\bar{\bar{X}}} \cdot 100\% \quad (33)$$

$CV_i\%$ 可称测值的批间总变异系数。用它来对分析系统进行分级评价，也是非常有实用价值的。

6 结束语

传统的RIA质量描述、评价方法，在三

十余年来的发展过程中逐步提出和推广应用。有些概念、指标已为实践所淘汰；大部沿用至今，仍是目前RIA质量评价的主要手段。总的说来，这些质量管理方法的应用，促进了RIA事业的发展和总体技术水平的提高，其巨大功绩是勿容置疑的。传统方法的明显缺点在于它们不符合数理统计学和计量学的严格定义和规范，无法与正规化管理接轨。RIA随机误差理论估算系统的建立和完善，极大丰富了RIA质量描述评价方法的内容，为实施国家统一的技术监督管理，建立规范化的质量检测评价提供了依据。但它并不排斥传统方法的应用，临床检测工作仍可沿用传统的质评方法。在大环境创造了必要的条件之后，才有可能逐步向正规化的质量管理过渡。

参 考 文 献

- 1 Dudley RA et al. Clin Chem, 1985; 8: 1264~1271
- 2 Rodbard D. IAEA publication, 1977; 2: 21~34
- 3 李振甲等. 实用放射免疫学, 科学技术文献出版社, 1989; 588~591
- 4 吴德福. 中华核医学杂志, 1991, 2: 96~100
- 5 Bacon RRA et al. IAEA External Quality Assessment Scheme: Thyroid-Related Hormones, IAEA-SM-259/90; 573~588

(收稿日期: 1994-09-28)

金属硫蛋白研究进展及其RIA的应用

中国原子能科学研究院(北京, 102413) 周 璇 王衍真综述

摘 要:金属硫蛋白(MT)是一种普遍存在的、富含金属和半胱氨酸的低分子量蛋白质, 主要包括Ag, An, Bi, Cd, Cu, Hg, Zn等硫蛋白。MT在体内可被金属和其他因素诱导合成, 具有重要的生物学功能。MT的RIA以其高灵敏度和高特异性, 在与金属有关的某些疾病的诊断、治疗及保护