

ADVIA2120 血液分析仪对动物血细胞的分析性能评价

李春雨, 胡 曼, 项宗尚, 张宗鹏*

天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

摘要: 目的 对 ADVIA 2120 血细胞分析仪的动物血细胞分析性能进行评价。方法 对该仪器的准确度、精密度、线性和携带污染率进行评价, 并与 Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪测定结果及人工白细胞分类镜检结果进行比较。结果 该仪器的准确度、批内和批间精密度、携带污染率和线性均在允许范围内; 与 Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪测定结果相关性白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (HGB)、血小板 (PLT) 较好, 红细胞压积 (HCT) 较差; 白细胞分类测定结果与人工显微镜分类比较, 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞相关性较好, 单核细胞、嗜碱粒细胞相关性较差。结论 ADVIA 2120 全自动血细胞分析仪在测定动物全血样本时准确度、精密度、线性较好, 携带污染率低, 有较强的筛选能力, 是一台性能良好的全自动血细胞分析仪, 可以满足药物安全性评价课题动物血液样本分析的需要。

关键词: ADVIA 2120 血细胞分析仪; 性能评价; 安全性评价

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2012)03-0169-05

Evaluation of ADVIA 2120 Hematology Analyzer on blood cell of animals

LI Chun-yu, HU Man, XIANG Zong-shang, ZHANG Zong-peng

Tianjin Centre for Drug Safety Assessment and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To evaluate the performance of ADVIA 2120 Hematology Analyzer on blood cell analysis of common laboratory animals. **Methods** The blood samples were analysed by ADVIA 2120 Hematology Analyzer in terms of accuracy, precision, linearity, and the contamination rate. The results were compared with those of Hemavet 950FS Blood Cell Counter as well as manual blood smears under microscopy. **Results** The values of the accuracy, precision, linearity, and the contamination rate were all below the qualified standardization. ADVIA 2120 had a good correlation with Hemavet 950FS in WBC, RBC, HGB, and PLT. It also correlated very well with the manual blood smears under microscopy such as neutrophil, lymphocyte, and eosinophil, although some differences were observed in the results of monocyte and basophil. **Conclusion** The performance of ADVIA 2120 is good and reliable. It could satisfy the hematological analysis of drug evaluation studies.

Key words: ADVIA 2120 Hematology Analyzer; performance evaluation; safety assessment

德国西门子 ADVIA 2120 血细胞分析仪采用细胞化学染色、二维激光流式细胞技术等原理进行血细胞的计数和分类, 其动物分析系统可完成多达 51 种常见实验动物的血细胞分类计数, 涵盖最常用的动物种 (亚) 系, 还可通过种属、年龄、性别进行原始细胞、幼稚细胞、有核红细胞、异性淋巴细胞及血小板聚集等多种异常情况的报警和提示。为了了解本仪器动物分析系统对实验动物全血细胞的分析性能, 对本中心空白对照组实验动物全血标本进行了测定, 并对结果进行统计学分析, 以期客观评价其性能, 为药物临床前期安全性评价血液学分析提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 仪器

ADVIA 2120 型血细胞分析仪, ADVIA Autoslide 全自动制片机, 德国西门子公司; BX—50 型显微镜, 日本奥林巴斯公司; Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪, 英国 Drew 公司。

1.2 试剂及耗材

ADVIA 2120 血细胞分析仪配套试剂及其高值 (批号 TP11035)、中值 (批号 TP12035)、低值 (批号 TP13035) 质控全血; ADVIA 2120 血细胞分析仪系统定标液 (批号 SP11053); ADVIA Autoslide 全自动制片机配套瑞氏-吉姆萨染料及配套用品;

收稿日期: 2012-03-18

*通讯作者 张宗鹏, 男, 研究员, 主要从事药物临床前安全性评价工作。E-mail: zhangzp@tjpr.com

Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪配套试剂和质控品;含 EDTA—K2 抗凝剂的一次性真空采血管,江苏康健医疗用品有限公司。

1.3 实验动物

比格犬,普通级,安徽阜阳市维光实验动物中心,生产许可证号 SCXK(皖)2006-0001;Wistar 大鼠、SD 大鼠,SPF 级,北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号 SCXK(京)2006-0009;食蟹猴,普通级,苏州西山中科实验动物有限公司,生产许可证号 SCXK(苏)2007-0005。

1.4 采样

用一次性真空管采集正常对照组比格犬、食蟹猴静脉血 2 mL, Wistar 和 SD 大鼠采集腹主动脉血 2 mL, 轻轻颠倒混匀 5 次, 2 h 内完成测定。

1.5 方法

1.5.1 准确度验证^[1] 取 ADVIA2120 系统定标液连续测定 20 次, 记录白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、平均红细胞体积(MCV)、血小板(PLT)结果, 计算均值($\bar{x}$)、相对标准偏差(RSD), RSD 小于 3.0%为合格。

1.5.2 精密度^[2] 取待评价各项指标的高、中、低值标本, 每份标本 5 个指标重复测定 10 次, 记录结果, 计算批内精密度 RSD 值。取高、中、低值质控标本连续测定 20 d, 每天在同一时间测定, 记录结果, 计算日间精密度 RSD 值。

1.5.3 线性范围^[3] 取健康比格犬、SD 大鼠和食蟹猴抗凝血标本各一份, 然后分别按 100%、80%、60%、40%、20%的比例用生理盐水进行稀释, 每份样本重复测定 3 次, 取平均值。将实测值与理论值比较, 经统计学分析得出各主要评价指标的回归方程 $Y=bX+a$ 和相关系数(r), $r \geq 0.975$ 为合格。

1.5.4 携带污染率^[4] 先测定一定数量全血标本, 使测定数达到稳定后, 取高值质控全血, 连续测定 3 次(H_1 、 H_2 、 H_3), 随即测定低值质控全血 3 次(L_1 、 L_2 、 L_3), 用 ICSH 规定的方法计算携带污染率: 携带污染率 = $(L_1 - L_3)/(H_3 - L_3) \times 100\%$ 。观察各主要检测指标的携带污染率, 小于 1%为合格。

1.5.5 仪器间可比性评价^[5] 将 50 份比格犬、60 份 SD 大鼠和 50 份食蟹猴样本分别在 ADVIA 2120 和 HEMAVET 950FS 两台动物血细胞分析仪上测量, 经过统计学计算 WBC、RBC、HGB、HCT 和 PLT 5 个参数的相关系数和直线回归方程。

1.5.6 白细胞分类可比性评价 严格按照操作规范

操作, 测定前先对质控物进行检测, 结果在控。将抗凝血标本用 ADVIA 2120 血细胞分析仪进行血细胞分析; 用 ADVIA Autoslide 全自动制片机取抗凝血标本制备血涂片, 仪器自动进行染片, 染色深浅适中。按照《全国临床检验操作规程(第3版)》的白细胞镜检分类方法^[6-7], 由技术熟练、经验丰富的 2 名人员进行分类, 选择血片体尾交接处细胞展开良好、分散均匀的部位, 用油镜分类计数 100 个白细胞。观察中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞等各类细胞, 对仪器和手工镜检法分类白细胞结果进行比较分析。

1.6 统计方法

用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。满足正态性用单因素方差分析法进行组间比较, 同时进行方差齐性检验(若方差齐性, 用 LSD 法; 方差不齐性, 用 Tamhane's T2 法)。不满足正态性的数据用非参数检验中的多组秩和检验(Kruskal-Wallis H 法)。相关性分析采用 Pearson 积差相关系数进行分析。

2 结果与分析

2.1 准确度

血液学各项指标准确度测定结果均在可接受范围之内, 见表 1。

表 1 ADVIA2120 血液分析仪血液学指标准确度测定结果
Table 1 Accuracy of haematological indexes
by ADVIA2120 Hematology Analyzer

指标	单位	定值	均值	RSD/%	判定标准/%
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	8.80	8.73	1.68	<3.0
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	4.82	4.69	1.48	<1.5
HGB	$g \cdot L^{-1}$	14.70	14.34	1.46	<1.5
MCV	FL	87.90	87.33	0.46	<1.5
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	221.00	218.20	1.95	<4.0

2.2 精密度

ADVIA 2120 血细胞分析仪批内、日间精密度验证结果均符合判定标准, 见表 2、3。

2.3 线性验证

ADVIA 2120 血细胞分析仪测定比格犬、SD 大鼠、食蟹猴全血各指标, 均为 $r > 0.975$, 符合测定要求, 见表 4。

2.4 携带污染率

ADVIA 2120 血细胞分析仪测定比格犬、SD 大鼠、食蟹猴全血各指标携带污染率均 <1%, 符合测定要求, 见表 5。

表2 ADVIA 2120 血液分析仪批内精密度测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 Within-run precision by ADVIA2120 Hematology Analyzer ($\bar{x} \pm s, n=6$)

指标	单位	低 值		中 值		高 值		判定标准/%
		数 值	RSD/%	数 值	RSD/%	数 值	RSD/%	
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	3.30 $\pm$ 0.06	0.89	7.04 $\pm$ 0.06	1.73	16.75 $\pm$ 0.42	2.52	<3.0
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	2.17 $\pm$ 0.02	0.77	4.30 $\pm$ 0.03	0.82	5.24 $\pm$ 0.04	0.78	<1.5
HGB	$g \cdot L^{-1}$	52.60 $\pm$ 0.52	0.64	12.28 $\pm$ 0.08	0.98	167.00 $\pm$ 0.94	0.56	<1.5
HCT	%	15.95 $\pm$ 0.14	0.98	35.32 $\pm$ 0.35	0.90	49.69 $\pm$ 0.36	0.73	<1.5
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	76.60 $\pm$ 2.27	2.92	228.90 $\pm$ 6.69	2.96	481.70 $\pm$ 7.75	1.61	<4.0

表3 ADVIA 2120 血液分析仪日间精密度测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Inter-day precision by ADVIA2120 Hematology Analyzer ($\bar{x} \pm s, n=6$)

指标	单位	低 值		中 值		高 值		判定标准/%
		数 值	RSD/%	数 值	RSD/%	数 值	RSD/%	
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	3.55 $\pm$ 0.07	2.01	7.19 $\pm$ 0.03	0.45	15.92 $\pm$ 0.39	2.42	<3.0
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	2.34 $\pm$ 0.02	0.70	4.39 $\pm$ 0.03	0.78	5.09 $\pm$ 0.05	0.98	<1.5
HGB	$g \cdot L^{-1}$	58.80 $\pm$ 0.63	1.08	122.40 $\pm$ 0.52	0.42	160.30 $\pm$ 1.49	0.93	<1.5
HCT	%	17.81 $\pm$ 0.34	1.94	34.41 $\pm$ 0.55	1.61	47.25 $\pm$ 1.02	2.16	<1.5
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	92.40 $\pm$ 3.81	4.12	254.80 $\pm$ 5.12	2.01	505.50 $\pm$ 7.63	1.51	<4.0

表4 ADVIA2120 血液分析仪线性验证结果

Table 4 Linear verification by ADVIA2120 Hematology Analyzer

指 标	单 位	比格犬 ($n=50$)		SD 大鼠 ($n=60$)		食蟹猴 ($n=50$)	
		回归方程	r	回归方程	r	回归方程	r
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	$Y=-3.29X+19.81$	0.999 8	$Y=-1.68 X+9.59$	0.999 2	$Y=-3.90 X+23.18$	0.994 2
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	$Y=-1.01 X+6.09$	0.999 6	$Y=-1.26 X+7.51$	0.999 5	$Y=-1.25 X+7.49$	0.999 4
HGB	$g \cdot L^{-1}$	$Y=-33.20 X+199.60$	0.997 5	$Y=-24.60 X+145.40$	0.998 0	$Y=-28.10X+166.90$	0.999 2
HCT	%	$Y=-9.41 X+57.61$	0.997 6	$Y=-8.47 X+50.33$	0.999 2	$Y=-10.24 X+60.86$	0.999 2
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	$Y=-92.50 X+555.50$	0.997 3	$Y=-178.00X+1 056.00$	0.983 5	$Y=-99.50X+635.50$	0.999 0

表5 ADVIA 2120 血液分析仪携带污染率验证结果

Table 5 Residual contamination rate by ADVIA2120 Hematology Analyzer

物 种	WBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	RBC/ ($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	HGB/ ($g \cdot L^{-1}$)	HCT/ %	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
比格犬	-0.43%	0.72%	-0.86%	0.35%	0.31%
SD 大鼠	0.52%	-0.35%	0.23%	0.86%	0.35%
食蟹猴	-0.72%	0.15%	0.18%	-0.25%	0.75%

2.5 仪器间可比性评价

ADVIA 2120 血液分析仪和 Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪分别测定比格犬、SD 大鼠和食蟹猴样本各 50 例, WBC、RBC、HGB、PLT 相关性较好, HCT 较差, 结果见表 6~8。

2.6 白细胞分类的可比性评价

ADVIA 2120 血液分析仪测定中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞分类结果与人工分

类镜检无明显差异 ($P>0.05$) 且相关性较好 ($r>0.9$), 比格犬和食蟹猴嗜碱粒细胞仪器分类结果与人工分类镜检有显著差异 ($P<0.05$), 且相关性差 ($r<0.5$), 结果见表 9。

3 讨论

近年来, 各种品牌的全自动血液分析仪在国内普遍使用, 临床血液学检验不断向自动化、标准化方向迈进, 为疾病的诊断、治疗、监测、预后及药物有效性和毒性的评估提供了准确及时的信息^[8]。ADVIA 2120 采用过氧化物酶通道、嗜碱性粒细胞/核通道和流式细胞计数原理同时进行全血细胞分类和白细胞五项分类计数, 并提供 2 个 WBC 散点细胞分布图, 使用图像分析和处理软件, 并具有提示原始细胞、异常淋巴细胞、核左移等功能, 能自动进样、测试、分析、传输的特点, 充分有效地发挥了仪器的过筛作用并且具有报警提示所测异常细胞

表6 ADVIA 2120 血液分析仪和 Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪比格犬测定结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 6 Comparison between ADVIA 2120 and Hemavet 950FS on determination results of Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

指 标	单 位	ADVIA 2120	Hemavet 950FS	P 值	r 值
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	17.77 $\pm$ 4.62	16.35 $\pm$ 3.96	<0.05	0.973 2
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	6.96 $\pm$ 0.43	6.52 $\pm$ 0.41	>0.05	0.884 6
HGB	g $\cdot L^{-1}$	15.28 $\pm$ 1.11	13.80 $\pm$ 1.10	>0.05	0.824 3
HCT	%	47.43 $\pm$ 3.07	35.18 $\pm$ 3.43	>0.05	0.252 9
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	353.24 $\pm$ 69.70	354.04 $\pm$ 62.88	>0.05	0.920 2

表7 ADVIA2120 血液分析仪和 Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪 SD 大鼠测定结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 7 Comparison between ADVIA2120 and Hemavet 950FS on determination results of SD rats ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

指 标	单 位	ADVIA 2120	HEMAVET 950FS	P 值	r 值
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	8.14 $\pm$ 3.70	7.71 $\pm$ 3.49	>0.05	0.961 3
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	9.34 $\pm$ 0.90	9.16 $\pm$ 0.90	>0.05	0.924 6
HGB	g $\cdot L^{-1}$	17.12 $\pm$ 1.22	16.12 $\pm$ 1.14	>0.05	0.754 2
HCT	%	48.56 $\pm$ 5.94	51.70 $\pm$ 4.24	>0.05	0.253 3
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	1 272.16 $\pm$ 168.38	1 213.14 $\pm$ 181.65	<0.05	0.881 3

表8 ADVIA2120 血液分析仪和 Hemavet 950FS 动物血细胞分析仪食蟹猴测定结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 8 Comparison between ADVIA2120 and Hemavet 950FS on determination results of cynomolgus monkeys ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

指 标	单 位	ADVIA 2120	HEMAVET 950FS	P 值	r 值
WBC	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	11.52 $\pm$ 4.71	11.33 $\pm$ 4.57	>0.05	0.984 3
RBC	$\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	5.63 $\pm$ 0.49	5.97 $\pm$ 0.51	>0.05	0.853 2
HGB	g $\cdot L^{-1}$	13.19 $\pm$ 1.13	13.12 $\pm$ 1.19	>0.05	0.952 3
HCT	%	42.41 $\pm$ 3.63	44.99 $\pm$ 3.81	>0.05	0.791 9
PLT	$\times 10^9 \cdot L^{-1}$	505.58 $\pm$ 115.99	509.73 $\pm$ 120.87	>0.05	0.892 3

表9 ADVIA2120 血液分析仪白细胞分类测定与人工镜检结果比较

Table 9 Comparison between ADVIA 2120 and microscopic examination on leukocyte classification

种 类	比格犬 (n=88)			SD 大鼠 (n=70)			食蟹猴 (n=26)		
	仪器分类	手工镜检	r 值	仪器分类	手工镜检	r 值	仪器分类	手工镜检	r 值
中性粒细胞	53.9 $\pm$ 9.2	55.0 $\pm$ 8.0	0.977	23.3 $\pm$ 7.7	26.7 $\pm$ 8.6	0.906	47.5 $\pm$ 15.5	48.1 $\pm$ 15.9	0.989
淋巴细胞	35.2 $\pm$ 9.1	37.2 $\pm$ 8.5	0.900	70.3 $\pm$ 8.7	69.4 $\pm$ 9.1	0.986	47.4 $\pm$ 14.8	48.1 $\pm$ 15.6	0.985
单核细胞	5.1 $\pm$ 1.5	4.8 $\pm$ 1.8	0.913	2.6 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.2	0.908	3.4 $\pm$ 1.3	3.0 $\pm$ 0.9	0.901
嗜酸粒细胞	4.8 $\pm$ 1.9	4.6 $\pm$ 1.5	0.917	1.5 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.7	0.958	0.8 $\pm$ 0.6	0.9 $\pm$ 0.6	0.936
嗜碱粒细胞	0.3 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.4*	0.164	0.3 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.4*	0.935	0.2 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.0*	—

与仪器分类组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs ADVIA2120 group

的功能。其自动化程度高,减少了人为因素对测定结果的影响,提高了全血细胞测定的准确性^[9]。

通过对 ADVIA 2120 主要参数的评价及一段时间的使用,可以认为该仪器各主要参数的准确度、批内和日间精密度、携带污染率均在较小范围内,

线性较好。在与已知性能的 HEMAVET 950FS 动物血细胞分析仪的可比性分析中,各主要参数除 HCT 外均有很好的相关性 ($r > 0.975$)。白细胞分类测定结果与人工显微镜分类比较,中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞、单核细胞相关性较好,嗜碱粒细

胞相关性较差,可能是由于涂片时单核细胞体积较大,多位于尾部,而分类计数部位是体尾交界处,嗜碱粒细胞可能由于数量较少,人工镜检不易检到。

确保仪器的性能稳定以及检测数据真实可靠,是保证药物临床前安全性评价质量的重要因素。通过对 ADVIA 2120 全自动血细胞分析仪主要参数的系统评价,表明其分析速度快、提供参数多、重复性好、携带污染率低、线性范围宽,与已知性能的其他血细胞分析仪结果可比性强、相关性好,是一种能满足药物临床前评价应用、性能良好的血细胞分析仪。

参考文献

- [1] 韩刚,丁日高,李玉凤,等. Sysmex XT-2000iv 型动物血细胞分析仪的性能验证 [J]. 军事医学科学院院刊, 2009, 33(5): 448-450.
- [2] 临床实验室室间质量评价要求 [S]. 2006.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach [S]. 2nd ed. 2002.
- [4] National Committee for Clinical Laboratory standards. Preliminary valuation of quantitative clinical laboratory methods [S]. 2002.
- [5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method comparison and bias estimation using patient samples [S]. 2002.
- [6] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 第3版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [7] 胡曼,李春雨,郭传敏,等. ADVIA 2120 血液分析仪常用实验动物血液白细胞分类性能评价[J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 367-369.
- [8] Harris N, Jou J M, Devoto G, *et al.* Performance evaluation of the ADVIA 2120 hematology analyzer an international multicenter clinical trial [J]. *Lab Hematol*, 2005, 11(1): 62-70.
- [9] International Council for Standardization in Hematology. Guidelines for the evaluation of blood cell analyzer including those used for the differential leucocyte and reticulocyte counting and cell marker application. Prepared by the ICSH expert panel on cytometry [J]. *Clin Lab Haemat*, 1994, 16: 157-174.