

Access 2 免疫化学发光仪检测动物血清心肌钙蛋白 I 的分析性能确证

王 雁¹, 袁 伟², 李 旻¹, 汤纳平¹, 邱云良¹, 李 华^{1*}, 马 璟¹

1. 国家上海新药安全评价研究中心, 上海 201203

2. 江苏省海门市第三人民医院内科, 江苏 海门 226151

摘要: **目的** 对美国贝克曼库尔特有限公司 Access2 免疫化学发光仪的主要分析性能进行验证。**方法** 对该仪器检测项目血清心肌钙蛋白 I (Cardiac Troponin I, cTnI) 进行性能验证。利用变异系数分别对质控及大鼠、犬和食蟹猴血清心肌钙蛋白 I 的精密度进行评估, 并根据质控精密度数据对质控的靶值范围进行计算。利用相对偏差及靶值范围对准确度进行评价; 利用携带污染率对携带污染情况进行评价。利用线性方程对 TropI 的线性范围进行评价, 同时对 Access 2 免疫化学发光仪检测动物血清 cTnI 的功能灵敏度进行了评价。**结果** Access2 免疫化学发光仪检测 cTnI 低、中、高 3 个水平质控的批内 RSD 均 < 8%, 批间 RSD 均 < 63.75%, 大鼠、犬和食蟹猴血清 cTnI 批内 RSD 均 < 8%。Bio-Rad 3 水平质控的靶值范围分别为: 0.363 8~0.473 5、1.898 6~2.819 3、7.950 3~9.367 6 ng/mL。Access2 免疫化学发光仪检测 cTnI 的 RSD < 16.32%, 且低、中、高 3 水平质控均在各自的靶值 ± 30% 范围内。携带污染率 < 10%, 线性验证高值动物血清按一定比例稀释后将所得理论值与实测值进行回归分析, a 值介于 0.95~1.05, $R > 0.975$, 线性范围为 0.016 0~82.843 3 ng/mL, 功能灵敏度为 0.007 6 ng/mL。**结论** Access2 免疫化学发光仪检测 cTnI 的精密度、准确度、携带污染率及线性范围均在可接受范围内, 且本研究获得了动物血清 cTnI 检测的线性范围及功能灵敏度。因此, Access2 免疫化学发光仪可用于临床前不同动物种属 cTnI 的检测。

关键词: 心肌钙蛋白 I; 精密度; 准确度; 线性; 功能灵敏度; 动物血清

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2015) 02 - 0180 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.02.013

Analytical performance of ACCESS 2 immunoassay system in detecting Cardiac Troponin I in animals' serum

WANG Yan¹, YUAN Wei², LI Min¹, TANG Na-ping¹, QIU Yun-liang¹, LI Hua¹, MA Jing¹

1. National Shanghai Center for New Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai 201203, China

2. Jiangsu Province Haimen Third People's Hospital Medical Department, Haimen 226151, China

Abstract: Objective To validate the main performance of Access 2 immunoassay system in detecting Cardiac Troponin I (cTnI) in animals' serum from rats, dogs, and monkeys. **Methods** The precision was evaluated by coefficient of variance of within-run (RSD_{within} %) and coefficient of variance of between-run (RSD_{total} %). The target values range of BIO-RAD immunoassay plus control samples at three levels were calculated by precision data. The accuracy was assessed by Relative Bias (Bias%) and target values. Carryover circumstance was evaluated by carryover rates. Linearity was evaluated by regression equation, and the functional sensitivity (FS) was established. **Results** The RSD_{within} % of BIO-RAD immunoassay plus control samples at three levels were less than 8%, the RSD_{total} % of BIO-RAD immunoassay plus control samples were less than 63.75%; The RSD_{within} % of serum cTnI from rats, dogs, and monkeys were less than 8%, respectively. The target value range of BIO-RAD immunoassay plus control samples at three levels were at 0.363 8—0.473 5 ng/mL, 1.898 6—2.819 3 ng/mL and 7.950 3—9.367 6 ng/mL, respectively. The Bias% of cTnI was less than 16.32%, and the measured results were all within the respective target value range. The carryover rates of cTnI was less than 10%. The equation of linearity range (0.016 0—82.843 3 ng/mL) of the theoretical value and detected value was got after serial dilution, in which a value was within the range 0.95—1.05 ($r > 0.975$). The FS was 0.007 6 ng/mL. **Conclusion** The precision, accuracy, carryover rates, and the linearity have a good performance, and FS of serum cTnI from rats, dogs and monkeys were established. In conclusion, cTnI could be detected via Access 2 immunoassay system in non-clinical studies.

Key words: Cardiac Troponin I; precision; accuracy; linearity; functional sensitivity (FS); animals' serum

收稿日期: 2014-11-17

基金项目: 国家“十二五”重大专项基金 (2012ZX09505-001-003); 国家自然科学基金 (81273603); 上海市青年科技启明星计划 (14QB1400400)

作者简介: 王 雁 (1986—), 女, 硕士, 主要从事分子毒理学研究。E-mail: ywang@ncdser.com

*通信作者 李 华 (1978—), 男, 副研究员, 博士, 主要从事药物毒理学研究。Tel: (021) 50800333-223 E-mail: hli@ncdser.com

药源性心脏毒性是目前药物研发失败甚至撤市的重要原因之一^[1]。心肌肌钙蛋白 I (Cardiac Troponin I, cTnI) 是近年来发现的心脏损伤敏感性标志物, 对心脏具有高度特异性。而且研究发现 cTnI 在大部分的脊椎动物心肌组织中具有较高的浓度, 其抗原决定簇在不同类群中具有保守性, 并且 cTnI 在哺乳动物中的相对分子质量一样, 而且 cTnI 在心肌中的活性远远高于骨骼肌^[2], 是临床前和临床心脏毒性诊断潜在的可转化生物标志物。因此, 其检测方法的灵敏度和特异性对其水平的判断和心脏毒性的发现非常重要。随着检测技术的不断发展, 各种商品化的高灵敏 cTnI 检测试剂相继出现。其中以双位点酶免疫法(“夹心法”)为主要方法。为了保证检测结果的准确性, 根据 ISO15189 和卫生部《医疗机构临床实验室管理办法》的要求, 参考美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 发布的 EP-6A 指南验证定量测量方法的线性评价^[3]、EP15-A 指南验证精密度和准确度^[4], EP17-A 指南检出限和定量检出限确定方案批准指南^[5]及相关文献^[6-7], 对贝克曼库尔特有限公司 Access2 免疫化学发光仪检测 cTnI 的准确度、携带污染率、精密密度、线性范围及功能灵敏度进行验证和评价。

1 材料

1.1 动物

选择健康 SD 大鼠 2 只, 雄性, SPF 级, 体质量为 250~276 g, 约 7 周龄, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号为 SCXK (京) 2012-0001; Beagle 犬 2 只, 雄性, 普通级, 体质量为 7.5~8.4 kg, 约 7 月龄, 购于北京玛斯生物技术有限公司, 生产许可证号为 SCXK (京) 2011-0003; 食蟹猴 2 只, 雄性, 普通级, 体质量为 3.7~4.5 kg, 约 4 岁, 购于海南新正源生物科技有限公司, 生产许可证号为 SCXK (琼) 2011-0002。

1.2 仪器及试剂

贝克曼库尔特有限公司 Access2 免疫化学发光仪(仪器编号 508534), 原装配套 TropI 检测试剂(货号 A78803, 批号 425719)、校准品(货号 33345, 批号 424499), 伯乐三水平质控品(货号 145, 批号 29800)。

1.3 线性测试高浓度物质

本实验室前期研究结果显示, Beagle 犬单次 iv 给予 0.75 mg/kg 的异丙肾上腺素后 4 h, 血清 cTnI 检测值 (82.843 3 ng/mL) 几乎接近厂家声明的高值

(100 ng/mL), 空白动物血清 cTnI 检测值[(0.002 0 ± 0.001 6) ng/mL]几乎接近 0。因此本次验证使用 Beagle 犬单次静脉注射给予异丙肾上腺素注射液后的高值标本血清作为线性测试高浓度物质, 空白动物血清样本作为稀释液。

2 方法

2.1 质控品批内及批间精密密度

根据 EP15-A, 每天取伯乐三水平质控品(低值、中值和高值浓度)进行测试, 每浓度每日测试 4 次, 共测试 5 d。按照如下公式计算批内标准偏差 (SD_{within}) 和总标准偏差 (SD_{total}), 从而计算批内相对标准偏差 (RSD_{within}) 和总相对标准偏差 (RSD_{total}):

$$SD_{within} = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^n (X_{di} - \bar{X}_d)^2}{D(n-1)}} \quad [4]$$

其中 D 为测定的天数, n 为每天测定的次数, X_{di} 为第 d 天第 i 个测定值, \bar{X}_d 为同一水平质控品第 d 天的测定均值。

$$SD_{total} = \sqrt{\frac{n-1}{n} \times S^2_{within} + B} \quad [4]$$

其中 $B = \frac{\sum_{d=1}^D (\bar{X}_d - \bar{\bar{X}})^2}{D-1}$, $\bar{\bar{X}}$ 为同一水平质控品全部测定结果的均值。

$$RSD_{within} = SD_{within} \div \bar{\bar{X}}; RSD_{total} = SD_{total} \div \bar{\bar{X}}$$

2.2 质控品靶值范围确定

取“2.1”测试中高值、中值和低值质控品检测的各 20 个检测结果分别取均值, 并分别计算 SD 值。从而获得三水平质控靶值接受范围, 计算公式为: 均值 ± 3SD

2.3 准确度检测

以高 (H)、中 (M)、低 (L) 质控样品作为参考品。检测顺序为: 低 (L_1)、低 (L_2)、低 (L_3)、高 (H_1)、高 (H_2)、高 (H_3)、低 (L_4)、高 (H_4)、中 (M_1)、中 (M_2)、中 (M_3)、高 (H_5)、中 (M_4)、低 (L_5)、中 (M_5)。计算每浓度 5 个测试结果的均值, 并计算相对偏差。

2.4 携带污染率检测

取“2.3”中的 L 组样品的检测结果计算 CO%, 其中计算公式为: $CO\% = [L_4 - \text{Mean}(L_1, L_2, L_3)] / \text{Mean}(L_1, L_2, L_3)$

2.5 动物血清样本批内精密度

SD 大鼠、Beagle 犬、食蟹猴分别单次 iv 给予 5、0.75、2.5 mg/kg 异丙肾上腺素建立急性药源性心肌损伤模型^[8]，并分别于给药后 4 h 采集动物血样，1 500 r/min 离心 5 min 后收集血清，用于不同动物种属血清样本批内精密度检测。

每个动物种属血清样品在 1 d 内连续测试参数 20 次。计算各动物 20 次测试的 SD 和 RSD。

2.6 线性验证

为了验证 Access 2 化学发光免疫测定仪检测

cTnI 厂家声明的线性范围 (0.01~100 ng/mL)，根据美国 CLSI 颁布 EP-6A 定量测量方法的线性评价指南，使用 cTnI 高值 Beagle 犬动物急性心肌损伤模型血清作为高值标本 (H)，使用接近 0 的空白动物血清作为稀释液，将高值标本按一定比例稀释，同时对空白动物血清检测，作为最低值，共 9 个浓度，具体稀释比例及浓度梯度见表 1。每浓度两次检测结果取均值，根据最高值和稀释比例，计算其余浓度的理论值；并将测试均值与理论值作线性回归，计算一次线性方程 ($y=ax+b$) 及相关系数 (r)。

表 1 线性评估稀释比例

Table 1 Dilution schemes for linearity evaluation

浓度组	浓度比例	加入高值血清的体积/ μL	加入空白动物血清体积/ μL	最终体积/ μL	进样体积/ μL
A	1.000 0	900	0	900	200
B	0.500 0	250	250	500	200
C	0.050 0	25	475	500	200
D	0.005 0	加入 C 50	450	500	200
E	0.000 5	加入 D 50	450	500	200
F	0.000 250	加入 E 250	250	500	200
G	0.000 125	加入 F 250	250	500	200
H	0.000 000	0	200	200	200

2.7 功能灵敏度的确定

参考文献^[9-10]及 EP17-A 文件，对 Access2 免疫化学发光测定仪检测 cTnI 20% RSD 时的功能灵敏度 (FS) 进行评价，即反复测定系列低浓度样品，计算均值、SD 和 RSD， $\text{RSD} \leq 20\%$ 的实验样品所具有的分析物含量即为功能灵敏度。

3 结果

3.1 质控品批内及批间精密度验证结果

根据厂商提供，批内变异的接受标准为 $\text{RSD}_{\text{within}} \leq 8\%$ ，依据国际 Westgard QC 关于血清 cTnI 精密度的规定 (已更新到 2014 年)^[11]，批间变异的接受标准为： $\text{RSD}_{\text{total}} \leq 63.75\%$ ，低、中、高 3 水平质控的批内及批间精密度均在可接受的范围内，见表 2、3。

3.2 质控的靶值范围确定

低、中、高 3 水平质控靶值范围见表 4。

表 2 Access2 免疫化学发光仪批内精密度测定结果 ($n=4$)

Table 2 Within-run precision of access 2 immunoassay system in detecting cTnI ($n=4$)

项目	均数/(ng·mL ⁻¹)	标准差	$\text{RSD}_{\text{within}}/\%$
cTnI 低值质控	0.42	0.02	3.86
cTnI 中值质控	2.36	0.14	5.82
cTnI 高值质控	8.66	0.23	2.67

表 3 Access2 免疫化学发光仪批间精密度测定结果 ($n=20$)

Table 3 Between-run precision of access 2 immunoassay system in detecting cTnI ($n=20$)

项目	均数/(ng·mL ⁻¹)	标准差	$\text{RSD}_{\text{total}}/\%$
cTnI 低值质控	0.42	0.02	4.46
cTnI 中值质控	2.36	0.16	6.63
cTnI 高值质控	8.66	0.24	2.74

表 4 质控的靶值范围

Table 4 Target values range of BIO-RAD immunoassay plus control samples

项目	均值/(ng·mL ⁻¹)	标准差	靶值范围/(ng·mL ⁻¹)
cTnI 低值质控	0.418 7	0.018 3	0.363 8~0.473 5
cTnI 中值质控	2.358 9	0.153 4	1.898 6~2.819 3
cTnI 高值质控	8.658 9	0.236 2	7.950 3~9.367 6

3.3 准确度验证结果

根据国际上 Westgard QC (已更新到 2014 年) 和卫生部临检中心关于 cTnI 评价标准作为接受准则： $\text{Bias}\% < 16.32\%$ ，靶值 $\pm 30\%$ ^[11-12]。本试验中低、中、高 3 水平质控检测值的 $\text{Bias}\%$ 均 $< 16.32\%$ ，见表 5，由“3.2”所计算靶值范围可知，低、中、高 3 水平质控每个检测值均分别在相对应的靶值 $\pm 30\%$ 范围之内。

3.4 仪器携带污染率的评价

仪器 cTnI 的携带污染率为 $-3.82\% < 10\%$, 符合要求, 结果见表 6。

3.5 动物血清 cTnI 批内精密度验证结果

SD 大鼠、Beagle 犬和食蟹猴心肌损伤模型血清 cTnI 的批内精密度结果见表 7, 精密度 $RSD \leq 8\%$, 在可接受范围内。

表 5 低、中、高值质控准确度结果

Table 5 Accuracy of BIO-RAD immunoassay plus control samples at low level, median level, and high level

质控水平	cTnI/(ng·mL ⁻¹)	Bias%	靶值±30%
L	0.402 9	3.77%	0.391 5~0.416 4
M	2.250 3	4.61%	2.208 2~2.290 4
H	8.624 2	0.40%	8.457 5~8.835 5

表 6 仪器携带污染率测定结果

Table 6 Carryover circumstance of access 2 immunoassay system

检测序号	cTnI/(ng·mL ⁻¹)
L ₁	0.397 1
L ₂	0.416 4
L ₃	0.407 6
Mean (L ₁ , L ₂ , L ₃)	0.407 0
L ₄	0.391 5
CO%	-3.82

表 7 Access 2 免疫化学发光仪检测不同动物种属血清 cTnI 日内精密度结果 (n = 20)

Table 7 Within-run Precision of Access 2 Immunoassay System in Detecting Serum cTnI from Rats, Dogs, and Monkeys (n = 20)

动物种属	均值/(ng·mL ⁻¹)	SD	RSD/%
大鼠	15.62	0.28	1.80
犬	11.70	0.20	1.71
猴	17.14	0.90	5.28

3.6 线性验证结果

将测试均值与理论值作线性回归, 得一次线性方程: $y = 0.991 3 x - 0.225 6$, $R^2 = 0.999 2$, $0.95 \leq a \leq 1.05$, 且 $r \geq 0.975$, 均符合接受准则, 因此本次验证的线性范围为: $0.016 0 \sim 82.843 3$ ng/mL (为实测均值范围)。

3.7 功能灵敏度的确定

使用“3.6”中线性范围中下限样本连续检测 20 次的 RSD 值为 $13.50\% < 20\%$, 在可接受范围内, 因此, Access 2 免疫化学发光仪检测动物血清 cTnI 的功能灵敏度为 $0.007 6$ ng/mL。

4 讨论

近年来一些新型的高敏感肌钙蛋白的检测方法

被推出, 如美国雅培公司的 Abbott Architect 系统、德国西门子拜耳 ADVIA Centaur 自动化学发光免疫分析仪、贝克曼库尔特有限公司 Access2 免疫化学发光仪、瑞士 Roche Elecsys 系统等^[13], 而且以上系统都已被用于不同动物种属血清 cTnI 的检测^[14-16]。但是国内外对于该类系统检测动物种属血清 cTnI 分析性能的综合评价尚少。本研究就其中的 Beckman Access 2 免疫化学发光仪检测血清 cTnI 分析性能进行综合评价, 从而为血清 cTnI 水平变化的准确判断及药物心脏毒性的早期发现提供可靠的检测方法。

Access 2 测定仪的主要特点是: 以双位点酶免疫法(“夹心法”)测定, 将样本与包被着抗 cTnI 单克隆抗体的顺磁性微粒和结合碱性磷酸酶的抗 cTnI 单克隆抗体添加到反应管中。在反应管内完成温育后, 结合在固相上的物质将置于一个磁场内被吸住, 而未结合的物质被冲洗除去。然后, 将化学发光底物 Lumi-Phos*530 添加到反应管内, 由照度计对反应中所产生的光进行测量。所产生光的量与样本内 cTnI 的浓度成正比。样本内分析物的量由所储存的多点校准曲线来确定^[17]。Access 2 测定仪直接在分析仪上可以全自动进行操作, 大大减少了人为误差, 提高了检测准确性, 而且可以随时检测, 是一种快速简便的方法。根据国际上 Westgard QC 和卫生部临检中心关于血清 cTnI 准确度评价标准 $Bias\% < 16.32\%$, 靶值±30%, 本次验证结果显示水平质控品准确度 $Bias\% < 10\%$, 且均在靶值±30%, 表明该检测系统系统误差较小。

在携带污染率检测中, 该系统 $CO\% < 10\%$, 认为高浓度样本对低浓度样本携带污染程度低, 在可接受范围内。

EP-6A 文件是美国 CLSI 颁布的定量测量方法的线性评价^[3], 该指南就如何建立、验证和/或证实定量测量方法线性范围的操作方法提出建议。为了避免基质效应, 用于验证线性范围的标本类型应与临床测试所用的标本类型类似, 因此该指南推荐理想的标本类型是病人的标本, 并且为了避免样本稀释过程中稀释液可能改变分析物或基质的物理或化学特性, 应使用低浓度的病人标本对高值标本进行稀释。本机构引进的 Access2 免疫化学发光仪主要是用于不同动物种属如大鼠、犬和猴血清 cTnI 的检测, 因此, 根据本实验室前期研究结果显示, Beagle 犬单次 iv 给予 0.75 mg/kg 的异丙肾上腺素后 4 h,

血清 cTnI 检测值几乎接近厂家声明的高值, 因此, 本验证中选用该标本作为 cTnI 线性范围验证的高值标本。另外, 正常对照组 Beagle 犬的血清 cTnI 的检测值几乎接近 0, 因此, 本验证使用正常 Beagle 犬血清作为稀释液, 验证结果显示, cTnI 检测项目的 $0.95 \leq a \leq 1.05$, 且 $r \geq 0.975$, 显示了该检测项目良好的线性范围, 验证了厂商提供的线性范围。功能灵敏度为 0.007 6 ng/mL。

精密度系指用该法测定同一匀质样品的一组测量值彼此符合的程度。可以采用 RSD 表示^[18]。本研究结果显示 Access2 免疫化学发光仪检测 cTnI 的批内变异和批间 RSD 均在厂商提供的批内变异接受标准及国际 Westgard QC 关于血清 cTnI 批间精密度的规定^[11], 并对低、中、高 3 水平质控批间检测的 20 个数据分别计算均值及 SD, 从而得到 Mean \pm 3SD 作为质控靶值接受范围, 分别为低水平质控品为 0.363 8~0.473 5 ng/mL, 中值水平质控品为 1.898 6~2.819 3 ng/mL, 高值水平质控品为 7.950 3~9.367 6 ng/mL 作为本实验平时检测时的参考值。同时评价了 SD 大鼠、Beagle 犬和食蟹猴急性心肌损伤血清 cTnI 日内精密度, 结果显示, 该仪器检测 3 种临床前新药安全评价常用动物模型血清 cTnI 的 RSD \leq 5.28%, 均在可接受范围内。

本研究通过对 Access 2 免疫化学发光仪的性能验证, 对该检测系统的准确性、精密度、携带污染率、线性范围及检测结果进行了验证和评价, 对该仪器的检测性能有了明确的了解, 对其检测结果的准确性有了评估依据, 尤其是首次使用药物诱导的不同动物种属急性心肌损伤血清进行了精密度评估和线性范围的验证, 保证了实验室检测结果的稳定性及可靠性, 满足了临床前药物诱导心肌损伤敏感特异性标志物检测的需求, 从而更好地为创新药物的临床前心脏毒性评价提供可靠的检测方法。

参考文献

- [1] Redfern W, Ewart L, Hammond T, *et al.* Impact and frequency of different toxicities throughout the pharmaceutical life cycle [J]. *The Toxicologist*, 2011, 114(S1): 1081-1082.
- [2] Wallace K B, Hausner E, Herman E, *et al.* Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(1): 106-121.
- [3] Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; Approved Guideline [S]. EP6-A, NCCLS, 2003.
- [4] User demonstration of performance for precision and

- accuracy; Approved Guideline [S]. EP15-A, NCCLS, 2001.
- [5] A useful tool for better understanding the low end performance of total prostate-specific antigen assays [S]. EP17-A, NCCLS, 2011.
- [6] 董磊, 刘娟, 马红雨, 等. UF—500i 全自动尿沉渣分析仪检测系统的性能验证 [J]. *检验医学*, 2013, 28(2): 150-153.
- [7] 韩雪晶, 唐红霞, 甄利, 等. 高敏感方法检测心肌肌钙蛋白 I 的检测限和功能灵敏度的建立及评价 [J]. *检验医学*, 2013, 28(2): 97-101.
- [8] Apple F S, Murakami M M, Ler R, *et al.* HESI Technical Committee of Biomarkers Working Group on Cardiac Troponins. Analytical characteristics of commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs, and monkeys with induced acute myocardial injury [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(12): 1982-1989.
- [9] 田兴珍, 陆建刚, 曹东, 等. ADVIA centaur XP 化学发光免疫分析系统性能验证方法 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2013(8): 947-949.
- [10] 温冬梅, 张秀明, 王伟佳, 等. 化学发光免疫法检测 AFP 的空白限_检出限和定量检测限的建立与评价 [J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(6): 469-471.
- [11] Ricos C, Alvarez V, Cava F, *et al.* "Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra-and inter-individual biologic variation [EB/OL]. (Updated for 2014) [2014-07-02] <http://www.westgard.com/quality-requirements/clia-a-quality/quality-requirements/biodatabase1>.
- [12] 卫生部临床检验中心室内质量评价标准 [EB/OL]. (2012-09-24) [2014-07-02] <http://www.clinet.com.cn/plan/?type=detail&id=3455>.
- [13] Apple F S, Murakami M M, Ler R, *et al.* Analytical characteristics of commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs, and monkeys with induced acute myocardial injury [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(12): 1982-1989.
- [14] O'Brien P J, Smith D E, Knechtel T J, *et al.* Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals [J]. *Lab Anim*, 2006, 40(2): 153-171.
- [15] Schultze A E, Konrad R J, Credille K M, *et al.* Ultrasensitive cross-species measurement of cardiac troponin-I using the erenna immunoassay system [J]. *Toxicol Pathol*, 2008, 36(6): 777-782.
- [16] Herman E, Knapton A, Rosen E, *et al.* Baseline serum cardiac troponin I concentrations in Sprague-Dawley, spontaneous hypertensive, Wistar, Wistar-Kyoto, and Fisher rats as determined with an ultrasensitive immunoassay [J]. *Toxicol Pathol*, 2011, 39(4): 653-663.
- [17] 明道仁, 苏大林. Access 2 全自动化学发光免疫分析仪原理与维修 [J]. *中国医疗设备*, 2013, 28(11): 148-150.
- [18] 冯仁丰. 再说精密度 [J]. *临检医学*, 2014, 29(8): 787-793.