

尿白蛋白检测的临床应用及注意的问题

刘蕊

作者单位:300000 天津市,天津市人民医院检验医学部

【摘要】 尿白蛋白检测目前已广泛应用于慢性肾脏疾病、糖尿病肾病以及高血压等慢性疾病引起的肾脏损伤的早期诊断,为临床常用的检测指标之一。然而,实验室检测尿白蛋白的报告方式多样,标准繁多,给临床应用带来了困难。目前,实验室主要通过检测尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)的方法来评估尿白蛋白水平。UAER 主要有尿白蛋白浓度(urinary albumin concentration, UAC)、24 hUAER、每分钟排泄率以及尿白蛋白与肌酐比率(albumin-creatinine ratio, ACR)4 种报告方式,其中 24 hUAER 为金标准,但因其操作复杂,临床常用 UAC 代替,通过检测 ACR 来校准结果。尿白蛋白检测的标本类型一般为晨尿和随机尿两种,晨尿的准确性高于随机尿,而其对标本质量要求较高,因此实验室常用随机尿代替,但应在一段时间内进行多次检测以保证实验数据的准确性。尿白蛋白的检测方法分为散射免疫比浊法、透射免疫比浊法、胶体金标法、放射免疫法和化学发光法,其中散射免疫比浊法的检测性能显著优于其他 4 种方法。虽然目前国际上尚没有尿白蛋白的参考物质和参考测量程序,但实验室通过规范化操作可以缩小尿白蛋白检测结果的差异,提高准确度。

【关键词】 尿白蛋白;尿微量白蛋白;尿白蛋白排泄率;尿白蛋白与肌酐比率;室间质评;散射免疫比浊法;透射免疫比浊法

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.001

尿白蛋白检测目前已被临床广泛应用于糖尿病肾病的早期诊断,是监测糖尿病患者肾脏损伤最早的实验室指标,该项目的检测对糖尿病患者的日常管理具有重要意义。并且对高血压、心血管疾病引起的早期肾脏损伤同样具有重要的参考价值。然而尿白蛋白作为临床判断早期肾脏损害的常用实验室诊断指标,目前仍存在问题,本文就尿白蛋白的临床应用、临床医生应用及检验人员检测中面临的一些问题进行探讨。

1 尿白蛋白的临床应用

1982 年 Viberti 等^[1]在柳叶刀杂志发表文章,对 87 例没有蛋白尿的 1 型糖尿病患者进行尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)检测,即 24 h 尿中排出的白蛋白量,经过 14 年的随访观察,55 例 UAER < 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ (43.2 mg/24 h) 的患者中,仅有 2 例发展为临床蛋白尿;而 8 例 UAER 在 30~140 $\mu\text{g}/\text{min}$ (43.2~201.6 mg/24 h) 的患者中,有 7 例发展为临床蛋白尿;UAER < 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的患者中,病死率为 9.1%,而 UAER > 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的患者中,病死率达到 37.5%,且两组年龄、性别及原始血压差异均无统计学意义。该研究首次提出微量白蛋白尿的概念,即临床尿蛋白阴性时,应进一步检测 UAER。随后将 UAER 在 30~300 mg/24 h 定义为微量白蛋白尿,UAER 大于 300 mg/24 h 定义为大量白蛋白尿。

有研究^[2,3]表明,早期糖尿病肾损伤即微量白蛋白尿阶段,通过积极控制血糖及降血压药物治疗特别是对肾素-血管紧张素-醛固酮系统,用有干预作用的降压药物进行治疗,能够减缓甚至防止糖尿病患者终末期肾病的发展及大量蛋白尿/蛋白尿的产生。2014 年美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 指出:对于病程 ≥ 5 年的 1 型糖尿病患者及所有 2 型糖尿病患者,从确诊开始,应该每年评估尿 UAER,如患者血压正常且 UAER < 30 mg/24 h,不建议应用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂作为糖尿病肾病一级预防,除妊娠期外,建议使用 ACEI 或血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗 UAER 中度升高 (30~300 mg/24 h) 或高水平 (≥ 300 mg/24 h) 的糖尿病患者。许多发达国家早已将尿白蛋白检测列入糖尿病诊疗及慢性肾病防治指南中,如国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF)、改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)、美国肾脏病联盟、关爱澳大利亚肾脏损伤人群计划 (Caring for Australians with Renal Impairment, CARI)、英国国家肾脏基金会国家临床优化机构、英国肾脏协会皇家医学院肾内科医师联合专业委员会等。我国 2007 版及 2012 版《2 型糖尿病诊疗指南》也将尿白蛋白检测作为糖尿病患者慢性肾

脏疾病的监测指标,且各指南均指出如果尿白蛋白阳性,建议定期复查以确定。在 2012 年的 CARI 指南中,微量白蛋白尿是白蛋白尿进展及肾小球滤过率下降的危险因素,也是预测因素。但对高血压、血管疾病及有肾脏家族史的患者首选尿白蛋白检测。另有多项研究^[4-7]表明,白蛋白尿也是糖尿病、高血压及一般人群心血管疾病病死率的独立预测因子。荷兰医疗卫生的调查^[8]中通过对肾脏和血管终末期疾病预防的干预研究中,对尿白蛋白检测的成本-效益进行了评估,在普通人群中进行尿白蛋白筛查,随后对尿白蛋白阳性的调查对象使用 ACEI 进行治疗,结果表明,尿白蛋白筛查的人群疾病防治的成本-效益优于未筛查人群。

2 临床医生应注意的问题

2.1 报告方式 UAER 主要有尿白蛋白浓度(urinary albumin concentration, UAC)(单位为 mg/L),24 hUAER(单位为 mg/24 h),每分钟排泄率(单位为 $\mu\text{g}/\text{min}$),以及尿白蛋白与肌酐比率(albumin-creatinine ratio, ACR)(单位为 mg/mmol、mg/g 或 $\mu\text{g}/\text{mg}$)等结果报告方式^[9,10]。24h UAER 目前仍是临床检测蛋白尿的金指标,但因尿液收集过程繁琐,患者的依从性差,临床多采用检测晨尿或随机尿液中的 UAC 来替代 UAER,但 UAC 会受到尿量的影响,且患者的水摄入量、高血糖、运动以及体位会导致尿白蛋白排泄的改变。而肌酐排泄量在肾功能无变化时通常比较平稳,UAER 通过计算 ACR 可以进行校准^[11]。2012 年的 CARI 指南中指出,晨尿标本的 UAC 与 24 hUAER 比较,灵敏度为 86%~97%,特异性达到 74%~97%,而随机尿标本的 UAC 与 ACR 比较,灵敏度和特异性均较低;晨尿标本的 ACR 灵敏度及特异性都较高,对于筛查白蛋白尿非常有意义。2012 年, KDIGO 建议将尿微量白蛋白一词改为尿白蛋白检测,以 $\text{ACR} < 30\text{mg}/\text{g}$ 或 $3\text{mg}/\text{mmol}$ 为轻度升高或正常白蛋白尿, $30\sim 300\text{mg}/\text{g}$ 或 $3\sim 30\text{mg}/\text{mmol}$ 为中度升高白蛋白尿; $> 300\text{mg}/\text{g}$ 或 $30\text{mg}/\text{mmol}$ 为重度升高白蛋白尿,并且不建议只做 UAC。ACR 的报告方式是目前国内外糖尿病及慢性肾脏疾病防治指南统一推荐使用的报告方式,但目前临床应用很不普遍,在一项 2009 年对天津市 50 家医院检验科的调查^[12]显示,大多数实验室以 UAC 报告尿白蛋白结果,只有 4 家实验室开展了 ACR 检测,其结果报告方式为 mg/g 或 mg/mmol。2013 年对天津 31 家医院检验科调查显示只有 3 家使用 ACR 报告方式。

2.2 标本类型及结果判定 目前,以 ACR 报告尿白蛋白水平的方式已达成普遍共识,但对于标本类型的选择仍不统一,多数指南推荐晨尿 ACR,但由于随机尿 ACR 留取方便,因此也被一些指南采纳。1996 年, Warram 等^[13]提出微量白蛋白尿 ACR 的参考范围,其标本类型为随机尿标本,并建议判断标准应分性别:男性: $17\sim 249\text{mg}/\text{g}$, 女性: $25\sim 354\text{mg}/\text{g}$ 。2010 年, Lambers 等^[14]的研究结果显示,以晨尿标本检测

ACR,判断微量白蛋白尿的临界值为男性 $< 13.3\text{mg}/\text{g}$,女性 $< 18.9\text{mg}/\text{g}$,并提出晨尿 ACR 对糖尿病肾病患者终末期肾病的预测作用优于 24 hUAER 及其他 UAER 的检测。2012 年, KDIGO 推荐使用晨尿 ACR,如果随机尿 ACR 检测大于 $30\text{mg}/\text{g}$ 就必须再次检测晨尿 ACR 进行复核。2012 年 IDF 推荐最佳标本为晨尿,在得不到晨尿 ACR 时随机尿 ACR 也可以接受,若 $\text{ACR} > 2.5\text{mg}/\text{mmol}$ (男性),或 $> 3.5\text{mg}/\text{mmol}$ (女性)时,要在 4 个月内重复检测两次以上,除感染或蛋白尿情况外,检测 ACR 三次有两次异常可确定为微量白蛋白尿,如不升高每年需复查一次。2012 年 CARI 建议,以随机尿标本检测 ACR,判断微量白蛋白尿的参考范围为:男性 $17\sim 250\text{mg}/\text{g}$,女性 $25\sim 355\text{mg}/\text{g}$ 。同时建议首次检测尿白蛋白采用晨尿标本,若为随机尿标本,如结果异常应做一次或多次尿白蛋白的检测。国际儿童、青少年糖尿病协会联合发布的《儿童、青少年糖尿病全球防治指南》中,以晨尿标本检测 ACR 的参考范围为:男性 $22\sim 220\text{mg}/\text{g}$,女性 $31\sim 220\text{mg}/\text{g}$;随机尿所得结果高于晨尿。而 ADA 指南中的 ACR 参考范围没有性别之分。在我国 2013 年的《2 型糖尿病诊疗指南》中,定义早期糖尿病肾病(III 期)以持续微量白蛋白尿为标志,晨尿或随机尿标本检测 ACR 的参考范围为:男性 $2.5\sim 30.0\text{mg}/\text{mmol}$,女性 $3.5\sim 30.0\text{mg}/\text{mmol}$ 。

3 检验人员应注意的问题

3.1 实验方法的选择 目前尿白蛋白的检测均采用免疫方法制备抗人白蛋白抗体来检测尿中的白蛋白浓度,检测方法主要为免疫散射比浊法。检测仪器主要为两大类,生化自动分析仪和全自动特种蛋白分析仪;另外还有一些基层医院采用手工加样免疫胶体金法或小型仪器(快速比浊法)进行检测。我国卫生部临床检验中心自 2010 年开始对尿白蛋白开展室间质量评价调查工作,2010 年至 2013 年参加质评工作的实验室分别为 42、55、75 和 145 家。2013 年,检测方法采用透射比浊法的为 84 家,散射比浊法为 46 家,其他方法 10 家。5 个浓度散射比浊法变异 44.63%~66.01%,透射比浊法 72.46%~242.57%,其他方法 44.5%~80.0%。2011 年本课题组对天津 42 家实验室开展尿白蛋白检测室间质量评价,调查结果显示,12 家采用散射比浊法的实验室中,高值 ($187.8\pm 34.7\text{mg}/\text{L}$)和低值 ($14.1\pm 4.1\text{mg}/\text{L}$)变异 18.5%和 29.1%;18 家采用透射比浊法的实验室中,高值 ($158.6\pm 35.4\text{mg}/\text{L}$)低值 ($19.2\pm 12.8\text{mg}/\text{L}$)变异 22.3%和 66.7%;12 家采用胶体金标法的实验室中,高值 ($179.7\pm 28.5\text{mg}/\text{L}$)低值 ($16.0\pm 11.2\text{mg}/\text{L}$)变异 15.9%和 70.3%^[15]。

造成实验室间尿白蛋白实验方法存在较大差异的原因是,目前尿白蛋白检测没有参考物质(reference material, RM),实验室医学溯源联合委员会还没有列出尿白蛋白的高级 RM 或参考测量程序(reference measurement procedure,

RMP)。大多数尿白蛋白检测方法的校准可追溯到参考物质与测量研究所的 CRM470(现为 ERM-DA470)^[16],白蛋白浓度为 39.7 g/L 是高级血清蛋白 RM,而关于 CRM470 需要稀释到何种浓度才适用于尿液检测方法的校准,目前还没有一致的结论。国际临床化学和实验室医学联盟^[17]计划设计一种类似的尿蛋白(包括白蛋白)参考物,但此目标目前尚未实现。目前也尚无尿白蛋白检测的 RMP,这是由于尿白蛋白的 RMP 需要能够特异性的检测出新鲜尿液中的白蛋白分子,而尿液中的白蛋白有许多不同的分子形式,所以被测物是不明确的并需要被准确定义。免疫方法并不适用于作为尿白蛋白的 RMP,因为抗体在不同的检测方法中会与白蛋白分子或分子片段的不同表位反应,并且不同的检测方法会产生不同的免疫反应。最近,梅奥诊所^[18]研究了一种液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrography, LC-MS)的方法,用以检测白蛋白 N 端的第 24 位氨基酸片段,该方法采用了诱导的片段,不需经过胰蛋白酶的消化,避免了一些消化不良的问题。而使用发酵表达系统得到的 15N 端标记的人血清白蛋白作为内标可得到与使用较便宜的牛血清白蛋白相似的结果^[19,20]。该方法的校准基于附加了商业人血清白蛋白的尿液碳条,此白蛋白浓度的吸光度峰值为 280 nm,以摩尔吸光系数表示为 $38\,553\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ^[21]。由于该方法是特异性的检测白蛋白片段,因此还需要调查正常人群以及患者尿液中含有多少带有 24 位氨基酸或 N 端截断的白蛋白分子。使用 LC-MS 检测白蛋白片段更有利于研究白蛋白的性质、含量,以及白蛋白种类在临床上与肾脏疾病和心血管疾病的联系。LC-MS 这项不依赖于抗体的技术有可能成为尿白蛋白的候选 RMP。

3.2 仪器与试剂性能的评价 对于市场上众多的生产厂家、不同的检测方法,各实验室应尽可能选择性能稳定的优质产品,并在确定使用一种实验方法前建议进行检测系统精密度、准确度、线性范围、生物参考区间以及干扰物质的评价。2011 年,liu 等^[22]的一项选择临床常见的散射免疫比浊法、透射免疫比浊、胶体金标法、放射免疫法和化学发光法 5 种尿白蛋白检测方法进行性能评价及实验比对中,5 种方法精密度变异系数分别为 1.9%、4.5%、2.4%、6.5%、4.4%;准确度(回收率)分别为 99.6%、97.8%、96.3%、99.8%、101.6%;线性范围分别为:1.0、0.95、0.99、0.99、0.98;生物参考区间验证分别为 100%、90%、100%、95%和 80%。其中散射比浊法性能最优,与其他 4 种方法的相关性分别为 0.701、0.931、0.982 和 0.886。使用 Bland-Altman 曲线分析得出不同方法间差异具有统计学意义,其中散射比浊法所得尿白蛋白平均浓度要低于其他 4 种方法,差异最大的是化学发光法,其检测结果是散射比浊法的 2.4 倍,其次是透射比浊法(2.2 倍),结果表明,散射比浊法的性能要优于其他方法,可作为临床推荐的检测系统。个

别方法生物参考区间的验证不合格,不同方法检测尿白蛋白的结果存在较大差异,因此必要时实验室应重新建立生物参考区间,以避免误导临床判断。

3.3 规范化操作 对于临床实验室,任何检测项目都应规范化操作,实验室尿白蛋白检测结果的差异通过规范化操作是可以缩小的。王学晶等^[23]对同一实验室利用同一台大型生化分析仪对临床常见 8 个尿白蛋白检测试剂盒(透射比浊法)及 1 个特种蛋白散射检测系统的性能进行评价:在 20~200 mg/L 检测范围内,除了 1 个系统外,其余 8 个系统表现出良好的精密度和准确度,在 <20 mg/L,尤其 <10 mg/L,3 个系统精密度和准确度有待改善。2011 年美国病理学家学会组织的尿白蛋白检测能力验证结果显示,第 1 次验证中,所有参加的实验室间检测结果变异较大,室间变异系数为 25.4%~45.4%,最低和最高浓度相差 4~20 倍;而第 2 次验证中,变异明显减小。说明在没有尿白蛋白 RM 及 RMP 的情况下,尿白蛋白检测也是可以改进质量的。本课题组在 2013 年起为天津市临床实验室发放尿白蛋白室内质控物,并开展尿白蛋白检测调研,对 52 家医院临床实验室的调研结果显示,28 家使用透射比浊法的实验室涉及 8 种仪器,13 种试剂,其中 5 个实验室使用配套试剂;9 家使用散射比浊法的实验室涉及 2 种检测系统;11 家选择配套小型仪器比浊法,另外有 4 家为胶体金标法。正确度验证(偏倚在 15%内为判定标准)显示只有 36.5%的实验室合格,其中散射比浊法合格率为 55.6%,透射比浊法为 42.9%,小型仪器比浊法为 9.09%,金标法为 2.5%。所有未合格的 20 家医院大型仪器(散射比浊法 4 家,透射比浊法 16 家)中,12 家(散射比浊法 3 家,透射比浊法 9 家)经过实验室仪器保养以及重新校准后再次配制标准物质后重新检测,偏倚均合格。仍不合格的 6 家采用透射比浊法的实验室通过配制 ERM-DA470K 校准液重新定标后重新检测,偏倚均合格,尤其是尿液标本均值显著向靶值靠拢,一致性显著提高。在 2014 年尿白蛋白质量评价中,散射比浊法和透射比浊法合格率分别为 71.4%和 56.3%,较 2013 年有了明显的提高。

4 小结

尿白蛋白检测对于慢性肾脏疾病、糖尿病肾病早期诊断,以及高血压等慢性疾病引起的肾脏损伤的早期诊断具有重要意义,临床医生可通过检测患者随机 UAC 筛查白蛋白尿,但确诊是否存在白蛋白尿应尽量选择晨尿 ACR 报告方式,且需要一段时间内多次复查来确定;而对于临床实验室工作人员则可通过开展室内质控、规范化操作如仪器定期保养及维护、检测系统(仪器、试剂)定期校准来提高各实验室散射比浊法、透射比浊法的检测水平及一致性。透射比浊法由于检测系统复杂,实验室变异较大,建议实验室规范化操作,采用多点定标,定标浓度应尽量涵盖实验室日常检

测的范围。有些国产试剂校准品存在问题,采用 ERM-DA470K 进行校准后可明显改善检测质量。而小仪器的快速比浊法和金标法室内变异最大,正确度欠佳,质量亟待改进。总之,临床实验室检测仪器的日常维护、定期校准、规范的操作、校准品的溯源性、开展室内质控及参加室间质量评价对尿白蛋白检测至关重要,建议各临床实验室首选性能较优越的检测系统,并应在开展尿白蛋白检测前先进行精密度、准确度、线性范围及生物参考区间等的验证,必要时需重新建立生物参考区间,为临床提供可靠的尿白蛋白实验报告。

5 参考文献

- 1 Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1982, 1; 1430-1432.
- 2 deBoer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*, 2011, 171; 412-420.
- 3 Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med*, 2008, 25; 25-29.
- 4 Gutiérrez-Repió C1, Rojo-Martínez G, Soriguer F, et al. Factors affecting levels of urinary albumin excretion in the general population of Spain: the Di@betes study. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124; 269-277.
- 5 Chen B, Yang D, Chen Y, et al. The prevalence of microalbuminuria and its relationships with the components of metabolic syndrome in the general population of China. *Clin Chim Acta*, 2010, 411; 705-709.
- 6 Konta T, Kudo K, Sato H, et al. Albuminuria is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in the Japanese population: the Takahata study. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17; 805-810.
- 7 Chen YY, Li YY, Lu YH, et al. Albuminuria independently predicts cardiovascular and all-cause mortality in a middle-aged and elderly Chinese population. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72; 281-286.
- 8 van Schouwenburg IM, Gansevoort RT, Mahmoodi BK, et al. Increased risk of arterial thromboembolism after a prior episode of venous thromboembolism: results from the Prevention of Renal and Vascular End stage Disease (PREVEND) Study. *Br J Haematol*, 2012, 159; 216-222.
- 9 王学晶, 徐国宾, 张捷. 尿白蛋白的临床意义和实验室检测进展. *中华检验医学杂志*, 2012, 35; 1097-1101.
- 10 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3; 5-14.
- 11 Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*, 2009, 55; 24-38.
- 12 穆小燕, 刘蕊, 崔小璠, 等. 天津市 50 家医院血清肌酐、尿微量白蛋白的检测现况研究. *检验医学*, 2010, 25; 468-470.
- 13 Warram JH, Gearin G, Laffel I, et al. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary/albumin creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7; 930-937.
- 14 Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJ, et al. Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15; 631-636.
- 15 崔小璠, 刘蕊, 杨彬. 尿清蛋白质控品的研制及室间质评的调查. *检验医学与临床*, 2013, 10; 2671-2672.
- 16 Zegers I, Keller T, Schreiber W, et al. Characterization of the new serum protein reference material ERM-DA470k/IFCC: value assignment by immunoassay. *Clin Chem*, 2010, 56; 1880-1888.
- 17 Price CP, Newman DJ, Blirup-Jensen S, et al. First International Reference Preparation for Individual Proteins in Urine. IFCC Working Group on Urine Proteins. International Federation of Clinical Chemistry. *Clin Biochem*, 1998, 31; 467-474.
- 18 Lieske JC, Bondar O, Miller WG, et al. A reference system for urinary albumin: current status. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51; 981-989.
- 19 Singh R, Crow FW, Babic N, et al. A liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantification of urinary albumin using a novel 15N-isotopically labeled albumin internal standard. *Clin Chem*, 2007, 53; 540-542.
- 20 Babic N, Larson TS, Grebe SK, et al. Application of liquid chromatography-mass spectrometry technology for early detection of microalbuminuria in patients with kidney disease. *Clin Chem*, 2006, 52; 2155-2157.
- 21 Gill SC, von Hippel PH. Calculation of protein extinction coefficients from amino acid sequence data. *Anal Biochem*, 1989, 182; 319-326.
- 22 Liu R, Li G, Cui XF, et al. Methodological evaluation and comparison of five urinary albumin measurements. *J Clin Lab Anal*, 2011, 25; 324-329.
- 23 王学晶, 徐国宾, 张捷. 常规尿白蛋白检测系统的分析与性能评价. *中华检验医学杂志*, 2012, 35; 1038-1044.

(收稿日期: 2014-07-30)

(本文编辑: 杨军)