



檢驗量化數據判讀之準則與案例說明

張錦標

國防醫學院/助理教授

三軍總醫院 臨床病理科/技術長



課程大綱

- 量化數據判讀與檢驗分析
- 量化數據判讀之準則與案例說明
 - 參考值(reference range)
 - 決策值 (decision level)
 - 臨界差值(critical difference)



正常嗎？

病人生化檢驗結果

Triglyceride

: 210 mg/dL

(20~180 mg/dL)



急性或慢性肝病變？

病人生化檢驗結果

AST : 239 U/L

ALT : 491 U/L



有療效嗎？

病人生化檢驗結果

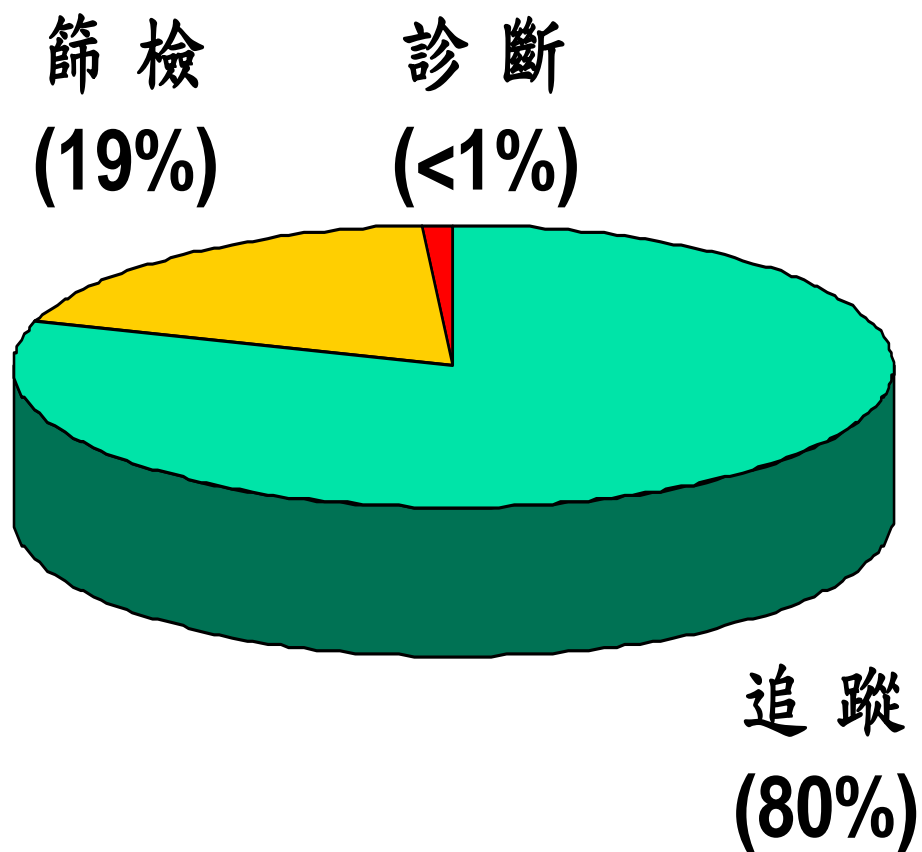
103/6/22

Cholesterol : **390** mg/dL

103/7/20

Cholesterol : **300** mg/dL

臨床檢驗目的與應用

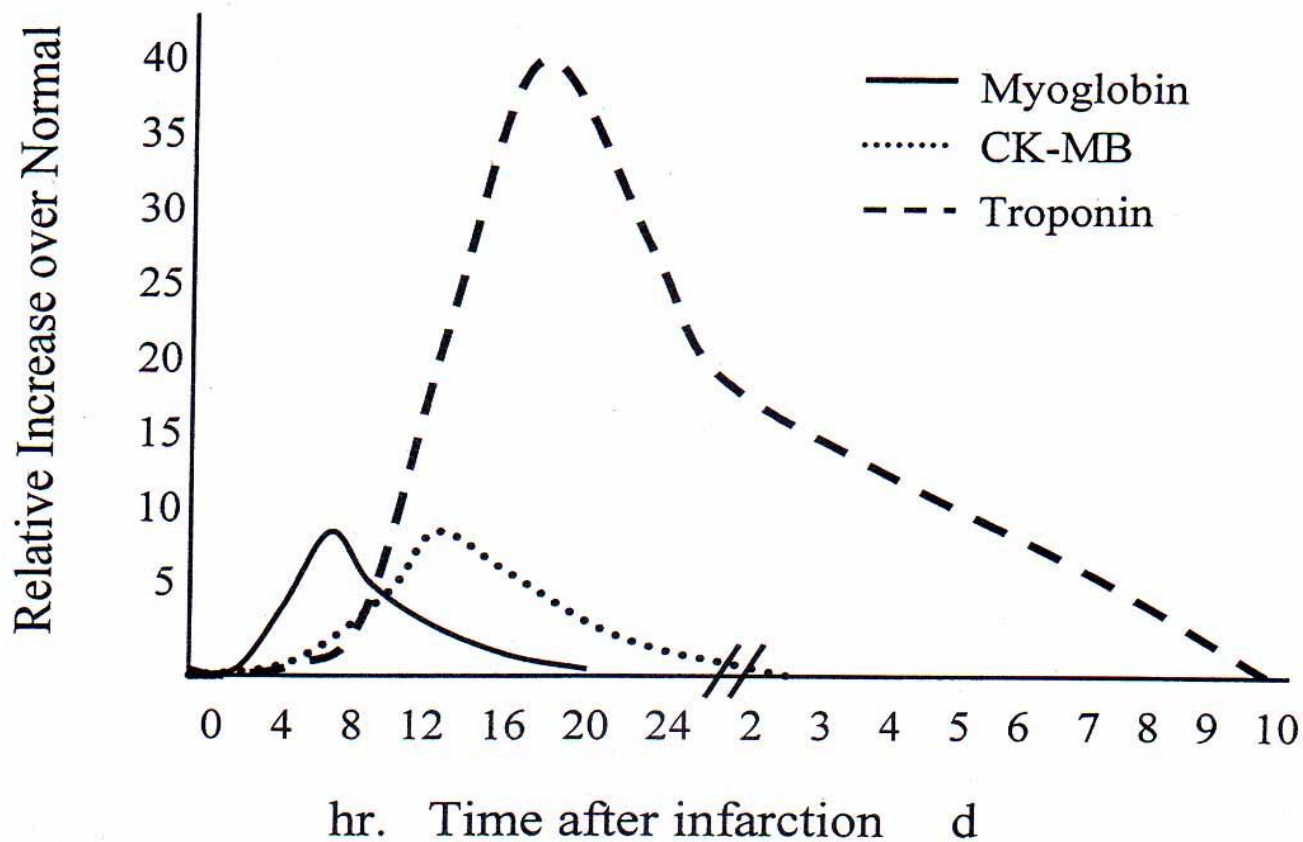




影響檢驗數據判讀之因素

- 疾病引起之變化
- 生理變異(個體內: CV_I)
- 分析變異(CV_a)
- 參考值
- 人為誤差
-

疾病引起之變化-1





生理變異(健康者)-2

- 個體間變異參數(Between-subject variation: CV_G)
 - 遺傳基因之影響:不同的種族、性別、年齡
- 個體本身變異參數(Within-subject variation: CV_I)
 - 激素、飲食習慣、抽煙、喝酒、懷孕、體溫、抽血前之運動、抽血之姿勢與、抽血之時間、生理期壓力藥物



個體變異性與參考值之關係

- 檢驗項目個體專一性

$$\begin{aligned}\Pi (\text{Individuality Index}) &= (CVA^2 + CVI^2)^{1/2} / CVG \\ &= CVI / CVG\end{aligned}$$

(因 $CVA \ll CVI$)

- 當 $\Pi > 1.4$

- 檢驗項目的參考值其應用價值高

- 當 $\Pi < 0.6$

- 檢驗項目的參考值其應用價值低



生化項目之個體內生理變異

檢 驗 項 目	平 均 (%)	範 圍 (%)
ALT	20	5-30
AST	8	5-12
Glucose , fasting	10	5-13
Urea (BUN)	10	5-17
Creatinine	5	3- 8
Sodium	18	15-20
Potassium	3	1- 5
Chloride	1.2	1.1-1.3
Cholesterol , total	6	5- 9
Triglyceride	20	15-30



分析變異(CV_a)之來源-3

■ 同批次 (within run) 分析

- ＞檢體及/或試劑之變異
- ＞檢體蒸發
- ＞測定光源之變異
- ＞孵育溫度之變異
- ＞電源偏移……

■ 不同批次 (run to run) 分析

- ＞隨意性之校正誤差 (每次分析之校)
- ＞已配製之校正液及/或品管檢體變質
- ＞不同操作人員間之變異……

■ 不同日 (day to day) 分析

- ＞不同瓶之校正液或品管檢體間之變異
- ＞配製校正液或品管檢體之變異
- ＞隨意性之校正誤差(每天之校正)……

■ 不同週 (Week to week) 分析

- ＞校正液及/或品管檢體之變質
- ＞分析試劑的改變
- ＞分析儀器的操作條件改變……



參考值-4

- 健康群體參考值
- 健康分群參考值
孩童、成人、老年人間之年齡群
(目的:降低生物學之干擾)
- 單一個體參考值

案例

■ Creatinine

- Reference range (mg/dl): M<1.2, F<1.0
- CVI: 6.0%, CVg: 14.7%
- II : 0.41 (<0.6)

■ 45Y/男性: Cr 健檢數據

年	結果
101	0.5
102	0.6
103	0.5

- 103年因 acute URI 醫囑服用抗生素 10天, 抽血
 - Creatinine: 1.1 mg/dl
 - 群體參考值判讀: 正常
 - 個體參考值判讀: 異常(?)

人為誤差-5

檢驗項目	異常情形	原因
Albumin	昇高	綁止血帶時間過久
Bilirubin	降低	暴露於光線中的時間過久
Bicarbonate	降低	暴露於空氣中的時間過久
Creatinine	昇高	血中 acetoacetate 濃度過高
Calcium	昇高	綁止血帶時間過久
	降低	使用 EDTA 試管收集檢體
Glucose	昇高	病人未空腹採血
	降低	未加氟化物保存劑
Phosphate	昇高	與紅血球接觸時間過長
Potassium	昇高	與紅血球接觸時間過長, 檢體溶血, 使用 EDTA 試管收集檢體, 與靜脈輸液接觸等
Sodium	昇高	與靜脈輸液接觸
	降低	血脂肪過高
Triglyceride	昇高	病人未空腹採血



演講大綱

- 量化數據判讀與檢驗分析
- 量化數據判讀之準則與案例說明
 - 參考值(reference range)
 - 決策值 (decision level)
 - 臨界差值(critical difference)



檢驗報告變異 / 判讀數據應考慮

- $CV_T = (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$
- 生理性變異 (CV_I)
 - 檢驗物質在個體內之生理性波動
 - 由文獻報告可查
- 分析性變異 (CV_a)
 - 該檢驗物質在分析過程所產生的誤差
 - 檢驗部門應有資料可查



臨床數據判讀之準則

- 參考值(reference range)
 - 篩檢
- 決策值 (decision level)
 - 診斷
- 臨界差值(critical difference)
 - 追蹤



演講大綱

- 量化數據判讀與檢驗分析
- 量化數據判讀之準則與案例說明
 - 參考值(reference range)
 - 決策值 (decision level)
 - 臨界差值(critical difference)

實驗室參考值之建立

- 引用廠商提供之參考值範圍
- 廠商提供之參考值範圍確效後引用
- 自行建立參考值範圍
- 專家建議
- 套用其它實驗室
- 引用教科書
-

Case study

<u>Test</u>	<u>Results</u>	<u>Reference range</u>
Glucose	91	75-115 mg/dL
T.cholesterol	150	130-200 mg/dL
Triglyceride	182 H	35-150 mg/dL
BUN	7	7-20 mg/dL
Creatinine	0.7	0.6-1.6 mg/dL
Uric Acid	2.4	2.3-8.2 mg/dL
AST	49 H	10-34 U/L
ALT	55 H	7-33 U/L
AP	200	64-306 U/L
T.Bilirubin	.05	0.2-1.3 mg/dL
Total protein	7.2	6.4-8.3 g/dL
Albumin	4.0	3.8-5.1 g/dL
2015/12/14 A/G ratio	1.3	1.2-2.4



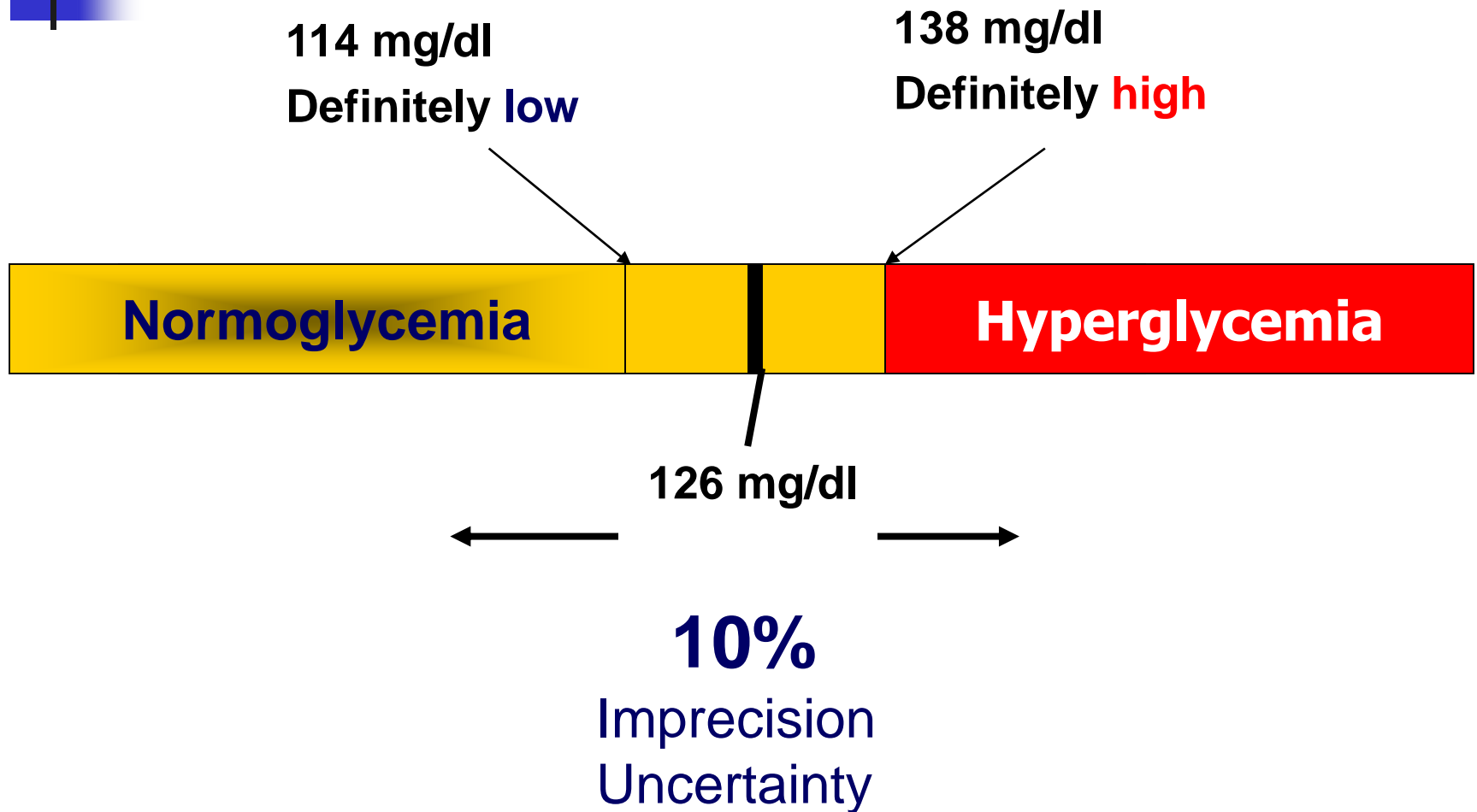
參考值之使用

□ 應考慮：

- 檢體收集與處理是否一致化
- 分析方法是否相同
- 樣本性質與病人性質是否相近
- **量測不確定度(生理及分析變異-glucose)**

$$\begin{aligned} \text{CD\%} &= \sqrt{N} \times Z \times \sqrt{\text{CVa}^2 + \text{CVb}^2} \\ &= \sqrt{1} \times 1.96 \times \sqrt{2^2 + 10^2} \\ &= \approx 10\% \end{aligned}$$

Screening for Hyperglycemia





參考值：檢驗結果異常時

- 表示病人確實有病
- 病人可能正常，**因**
 - 被歸類在統計學上的界外值
 - 引用其它不同群體的參考值
 - 檢體收集與處理異於參考值之方法
 - 干擾.....
- 人為與儀器之疏失所造成錯誤之結果
- **量測不確定度(生理及分析變異)**



參考值判讀應用上之缺點

- 顯示病人”**正常**”或”**異常**”的可能性機率, 無法判定其嚴重程度
- **無法**提供應臨床醫師採取具體的臨床處置與指引

Case study

<u>Test</u>	<u>Results</u>	<u>Reference range</u>
Glucose	81	75-115 mg/dL
T.cholesterol	170	130-200 mg/dL
Triglyceride	152 H	35-150 mg/dL
BUN	9	7-20 mg/dL
Creatinine	0.9	0.6-1.6 mg/dL
Uric Acid	4.4	2.3-8.2 mg/dL
AST	1768 H	10-34 U/L
ALT	3918 H	7-33 U/L
AP	490 H	64-306 U/L
T.Bilirubin	5.6 H	0.2-1.3 mg/dL
Total protein	7.2	6.4-8.3 g/dL
Albumin	4.0	3.8-5.1 g/dL
A/G ratio	1.3	1.2-2.4

Case study

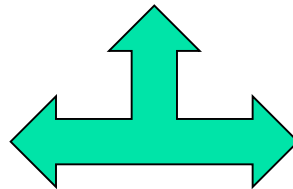
<u>Test</u>	<u>Results</u>	<u>Reference range</u>
Glucose	81	75-115 mg/dL
T.cholesterol	100 L	130-200 mg/dL
Triglyceride	140	35-150 mg/dL
BUN	7	7-20 mg/dL
Creatinine	0.9	0.6-1.6 mg/dL
Uric Acid	4.4	2.3-8.2 mg/dL
AST	208 H	10-34 U/L
ALT	92 H	7-33 U/L
AP	590 H	64-306 U/L
T.Bilirubin	1.0	0.2-1.3 mg/dL
Total protein	7.2	6.4-8.3 g/dL
Albumin	3.0 L	3.8-5.1 g/dL
2015/12/14 A/G ratio	0.7 L	1.2-2.4

參考值可能誤導臨床判斷的案例

某病患腹部受傷緊急腹部術後(Hb:17 mg/dl)



隔日 Hb



17 mg/dl



13 mg/dl

13 mg/dl



手術部位是否
有持續出血



正常



改善參考值的臨床應用價值

- 男、女族群尿中 creatinine 為例：

性別	CVI %	CVG %	I I
女	15.7	11	1.42
男	11	6	1.83
不分性別	13	28.2	0.46

- 改善參考值臨床應用代表性低的問題
 - CVI 借由適當**分群**有效降低
 - 選擇 $CV_a\%$ 較小的檢驗方法



課程大綱

- 量化數據判讀與檢驗分析
- 量化數據判讀之準則與案例說明
 - 參考值(reference range)
 - **決策值 (decision level)**
 - 臨界差值(critical difference)



決策值之臨床應用

- **改變原來之治療方式或繼續其治療**
 - ・臥床休息、藥物治療、外科手術....
- **病人申請更多診斷性的檢查**
 - ・尿液分析、動脈攝影照相、探究性剖腹手術..
- **對病人、家屬、或朋友說明病情之預後**
 - ・所患之疾病、存活之年限.....

Barnett (1968)



Decision level (Diagnosis)

■ Fixed limits

Glucose

HbA_{1c}

cholesterol

alcohol

■ Variable limits

uric acid(hyperuricemia)

>Zimmet (1978)

M \geq 7.0 mg/dL

F \geq 6.0 mg/dL

>Wyngaarden (1976)

M \geq 7.7 mg/dL

F \geq 6.6 mg/dL



糖尿病診斷之新準則

■ 診斷準則(ADA, 1997)

1. 糖尿病症狀(多吃,多喝,多尿)
及任何時間血糖值 $> 200 \text{ mg/dL}$
2. 空腹 8 小時血糖值 $\geq 126 \text{ mg/dL}$
3. 口服葡萄糖耐量試驗, 2 小時血糖值 $\geq 200 \text{ mg/dL}$

■ 診斷糖尿病

1. 單一項檢驗結果異常, 另日重檢結果也異常
2. 兩項或兩項以上檢驗結果異常



Decision level

$$CD\% = \sqrt{N} \times Z \times \sqrt{CVa^2 + CVb^2}$$

$$N = 1 \quad ; \quad Z = 1.96$$

$p < 0.05$ $Z = 1.96$

$p < 0.01$ (更嚴格) $Z = 2.58$



Decision level

ADA (1997)

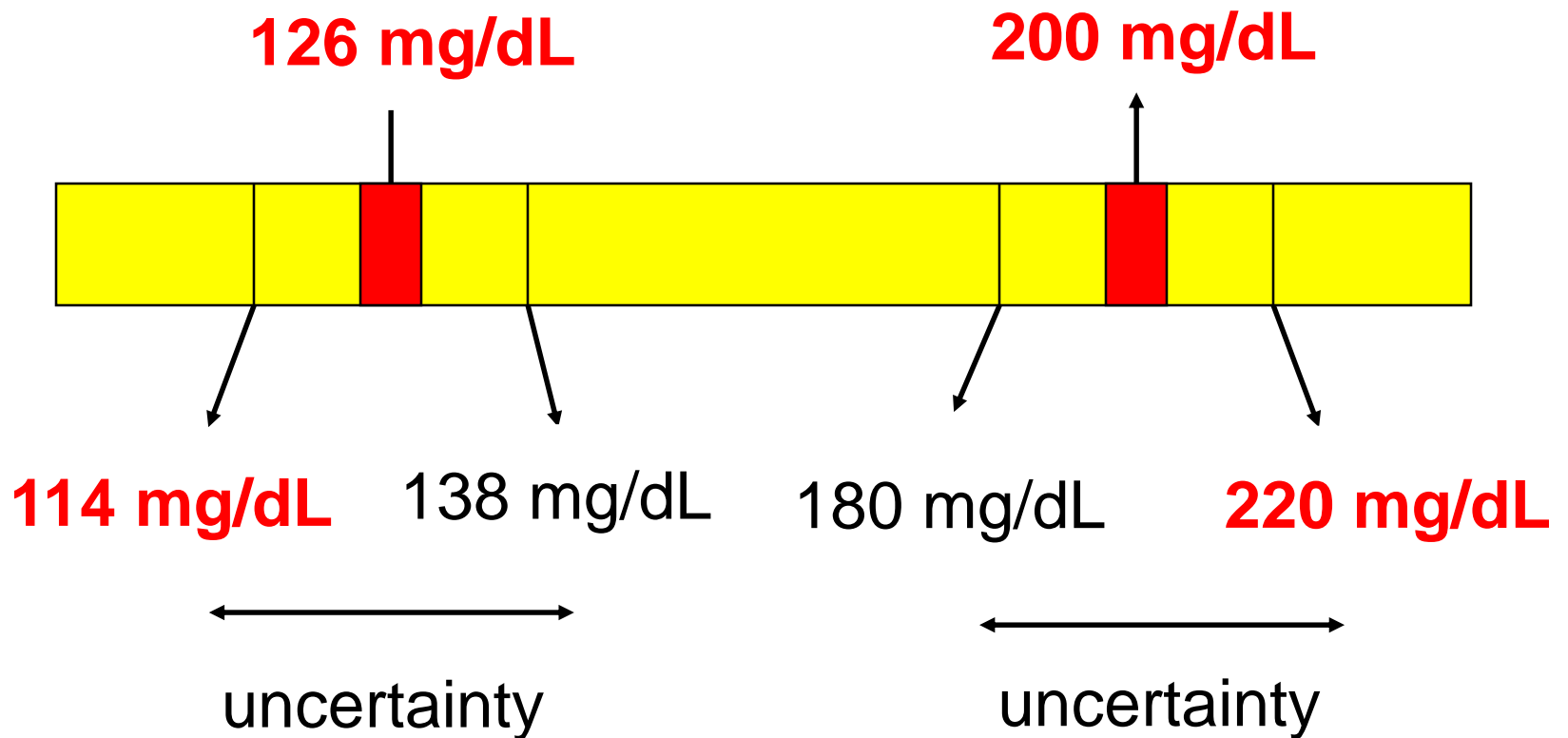
- 1.任何時間血糖值 $> 200 \text{ mg/dL}$
- 2.空腹 8 小時血糖值 $\geq 126 \text{ mg/dL}$
- 3.OGTT-2小時血糖值 $\geq 200 \text{ mg/dL}$

臨床判定標準應為多少？

$$\text{CD\%} = \approx 10\%$$

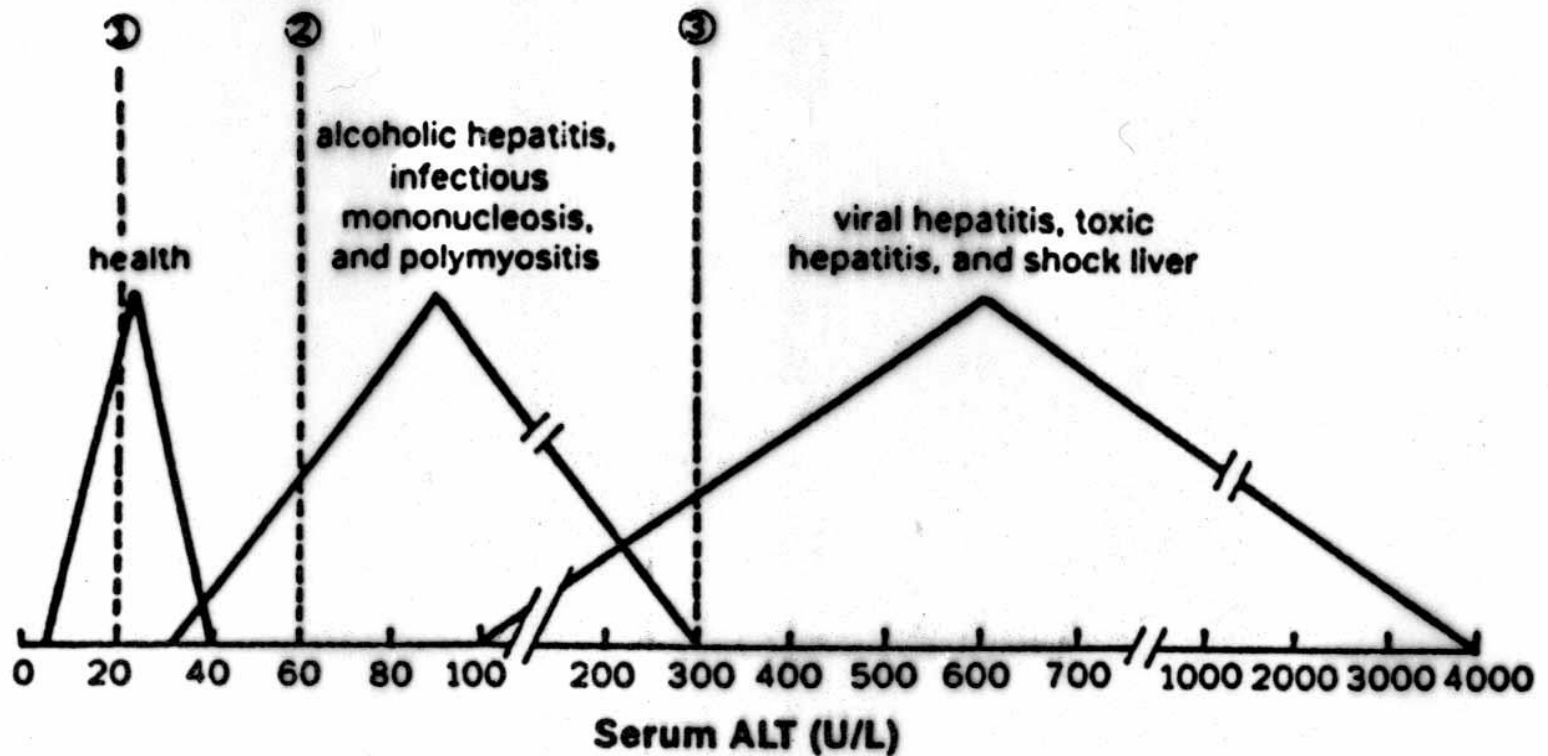
Decision level

【Glucose為例】



Decision level: AST,ALT-1

Alanine aminotransferase (ALT, SGPT)



Circled numbers indicate decision levels.

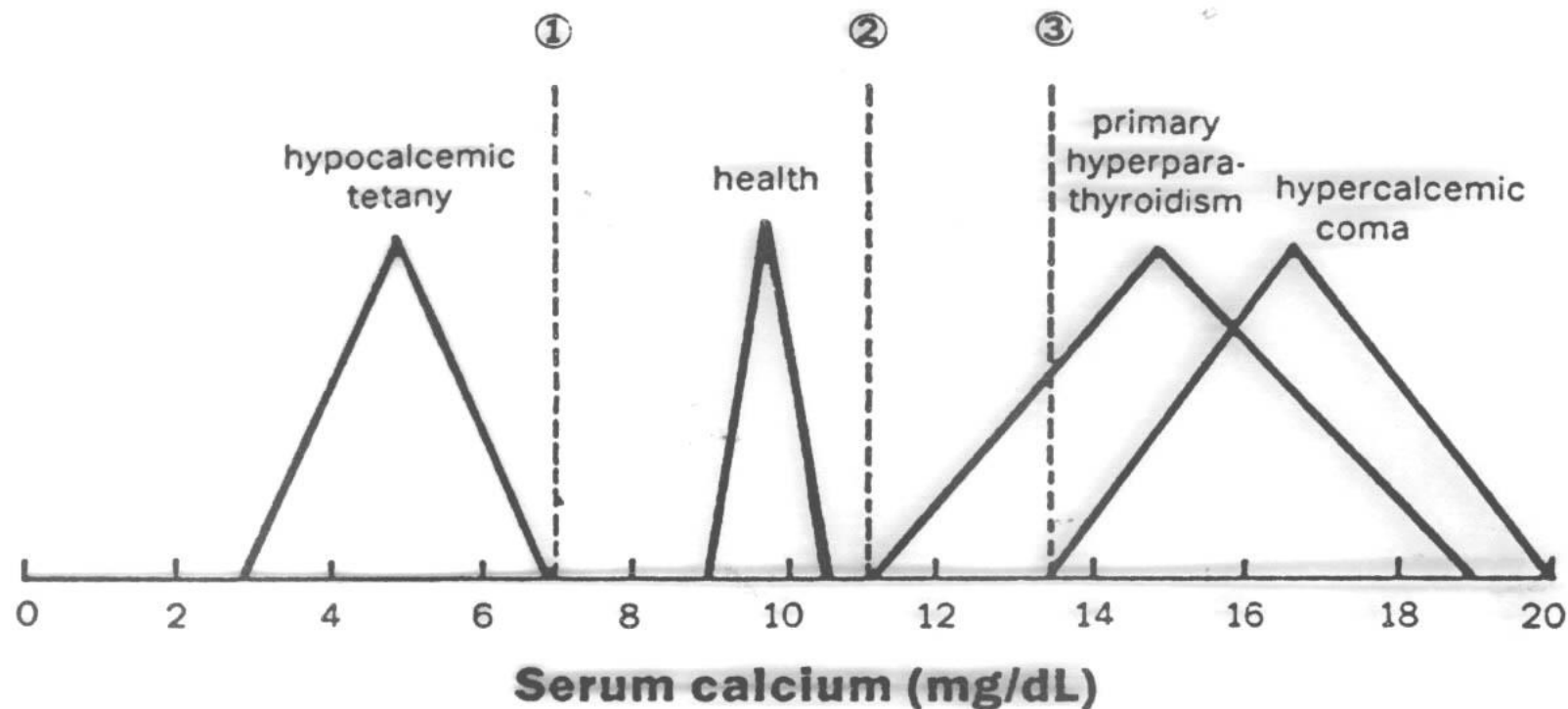
REFERENCE INTERVAL
5–40 U/L at 37°C

LEVEL 1
20 U/L

LEVEL 2
60 U/L

LEVEL 3
300 U/L

Calcium



Circled numbers indicate decision levels.

REFERENCE INTERVAL

9.0–10.6 mg/dL
(2.25–2.65 mmol/L)

LEVEL 1

7.0 mg/dL
(1.75 mmol/L)

LEVEL 2

11.0 mg/dL
(2.74 mmol/L)

LEVEL 3

13.5 mg/dL
(3.37 mmol/L)

DECISION LEVELS

ACTIONS

7.0 mg/dL
(1.75 mmol/L)

Values below this level are associated with tetany. Depending upon the concentration of serum albumin, therapeutic actions must be considered.

11.0 mg/dL
(2.74 mmol/L)

With values above this level, consider diagnostic measures to evaluate the hypercalcemia. A likely candidate is hyperparathyroidism.

13.5 mg/dL
(3.37 mmol/L)

Values above this level are associated with toxicity—in this case, hypercalcemic coma. Vigorous therapeutic measures are indicated.

Reference (normal) interval

9.0–10.6 mg/dL
(2.25–2.64 mmol/L)

Causes of increased values Causes of decreased values

- Hyperparathyroidism
- Myeloma
- Metastatic carcinoma
- Sarcoidosis
- Thiazide therapy
- Thyrotoxicosis

- Hypoparathyroidism
- Hypoalbuminemia
- Chronic renal disease
- Acute pancreatitis
- Vitamin D deficiency (rickets, osteomalacia)
- Sprue steatorrhea
- Malnutrition

UREA NITROGEN (BUN)

Reference (normal) interval

8-26 mg/dL
(2.9-9.3 mmol/L)

Causes of increased values Causes of decreased values

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Impaired renal function • Prerenal azotemia, as with congestive heart failure, shock • Postrenal azotemia • Gastrointestinal bleeding • High-protein diet • Drugs (corticosteroids, tetracycline) | <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy (third trimester) • Severe liver insufficiency • Overhydration • Malnutrition, especially decreased protein intake • Lipoid nephrosis |
|--|---|

DECISION LEVELS ACTIONS

6 mg/dL
(2.1 mmol/L)

Values below this level are frequently associated with states of overhydration or hepatic insufficiency.

26 mg/dL
(9.3 mmol/L)

This value is the upper reference limit. With higher values, the various causes of an increased serum urea nitrogen must be considered. A serum creatinine would be helpful in assessing renal function.

50 mg/dL
(17.9 mmol/L)

Values above this level are very often associated with severe renal impairment. Appropriate diagnostic and/or therapeutic alternatives must be chosen. Renal disease, if present, should be characterized.

Decision level: Potassium-2

Decision level

Clinical Actions

3.0 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">■ <3.0 mmol/L: associated with weakness, digoxin toxicity, and/or cardiac arrhythmia.....■ appropriate therapeutic (renal tubular disease, malnutrition, diuretic therapy, GI loss)
5.8 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">■ >5.8 mmol/L:<ul style="list-style-type: none">■ renal glomerular disease, DKA, sepsis, adrenocortical insufficiency, panhypopituitarism....■ in vitro hemolysis should be ruled out.
7.5 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">■ >7.5 mmol/L: associated with cardiac arrhythmia<ul style="list-style-type: none">■ appropriate therapeutic■ in vitro hemolysis should be ruled out



AST、ALT 之應用

- Total activity
- AST/ALT ratio (De Ritis, 1954)



Case Study- for diagnosis

<u>Test</u>	<u>Results</u>
AST	185 H
ALT	66 H
AP	317 H
T.Bilirubin	38.4 H
T.protein	7.2
Albuim	3.5 L
A/G	1.0 L

<u>Test</u>	<u>Results</u>
AST	205 H
ALT	516 H
AP	317 H
T.Bilirubin	3.4 H
T.protein	7.2
Albuim	4.5 L
A/G	1.2 L



演講大綱

- 量化數據判讀與檢驗分析
- 量化數據判讀之準則與案例說明
 - 參考值(reference range)
 - 決策值 (decision level)
 - 臨界差值(**critical difference**)



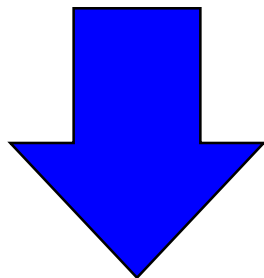
CD-臨界差之使用

- 參考範圍值:反映個體間(between-subject), 而非個體內(within-subject), 利用「參考範圍值」作為疾病監測之依據, 非常**不合理**
- 生理變異幅度較大時, 疾病監測的過程難以作正確的判斷



何謂“臨界差”？

病人進行**短期**或**長期**持續的觀察，以瞭解其病情的變化，決定臨床治療的方式



比較病人**前、後兩次**檢驗結果時，二者間應差距至少應超過多少以上才有意義？



臨界差之應用

□ 臨床應用

- 追蹤

□ 實驗室應用

- 品管目標值之設定
- delta check —排除實驗室外之錯誤



臨界差之計算

$$\begin{aligned} \text{CD}\% &= \sqrt{N} \times Z \times \sqrt{\text{CVa}^2 + \text{CVb}^2 + \text{CVp}^2} \\ &= \sqrt{2} \times 1.96 \times \sqrt{\text{CVa}^2 + \text{CVb}^2} \\ &= 2.77 \times \sqrt{\text{CVa}^2 + \text{CVb}^2} \end{aligned}$$



臨界差之應用

【案例】骨質疏鬆症患者監測尿液 **Dpd**

已知：Dpd 之 $CV_b = 10.3\%$ ， $CV_a = 2.5\%$

計算： $CD\% = 2.77 \times (10.3^2 + 2.5^2)^{1/2}$
 $= 24.7\%$

判讀：兩次檢驗 Dpd 結果的差值應大於
24.7 %，此差異可能由骨質病變之
病理因素所造成

生化檢驗之臨界差

Analytes	%CVp	%CVa	%CVt	%CD	round up
Glucose	6.4	1.6	6.6	15	15
Cholesterol	5.8	1.5	6.0	14	15
Triglyceride	21.7	2.3	21.8	50	50
BUN	13.7	4.6	14.5	33	30
Creatinine	6.3	3.0	7.0	16	15
Uric acid	8.6	2.5	9.0	21	20
Calcium	3.2	2.9	4.3	10	10
Phosphorus	7.2	4.5	8.5	20	20
GOT	8.2	3.1	8.8	20	20
GPT	23.0	3.1	23.2	53	50
AP	9.1	2.5	9.4	22	20
T.B	22.3	4.3	22.7	52	50
Total protein	3.1	1.8	3.6	8	10
Albumin	3.3	2.4	4.1	9	10



AST、ALT

Critical difference (CD%)

$$C.D \% = 2.77 \times (Cv_a^2 + CV_b^2)^{1/2}$$

TSGH

AST : 20%

ALT : 50%



26 歲,男性,急性肝炎住院,相隔一週前後兩次報告

<u>Test</u>	<u>Results</u>
AST	651 H
ALT	1666 H
T.Bilirubin	4.4 H
T.protein	7.2
Albumin	4.4
A/G	1.6

<u>Test</u>	<u>Results</u>
AST	505 H
ALT	1016 H
T.Bilirubin	3.9 H
T.protein	7.0
Albumin	4.2
A/G	1.5



32 歲,女性,昏睡不醒住院,相隔5天前後兩次報告

<u>Test</u>	<u>Results</u>
AST	1151 H
ALT	3666 H
AP	47 H
T.Bilirubin	0.4 H
T.protein	7.2
Albumin	4.5
A/G	1.7

<u>Test</u>	<u>Results</u>
AST	45 H
ALT	36 H
AP	57 H
T.Bilirubin	0.5 H
T.protein	7.0
Albumin	4.3
A/G	1.6

感謝聆聽