

增强肝纤维化测试 (ELF™ Test)

当前版本和日期 ^a	Rev. 02, 2019-07	
产品名称	Atellica IM Enhanced Liver Fibrosis Test (ELF Test)	
产品名称缩写	Atellica IM ELF Test	
测试名称/ID	ELF	
系统	Atellica IM Analyzer	
自备材料	Atellica IM HA	 10995595
	Atellica IM PIIINP	 10995653
	Atellica IM TIMP-1	 10995695
样本类型	血清	

^a 页边空白处的竖线表示有与以前版本不同的技术内容。



用途

Atellica™ IM Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test 是一种体外诊断多变量指数检测，旨在使用 Atellica™ IM Analyzer 通过在算法中结合人血清中透明质酸 (HA)、III 型前胶原氨基端肽 (PIIINP) 和金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 的定量测量结果来提供一个 ELF 分数。

指明的 Atellica IM ELF Test 与其他实验室检查结果和临床评估相结合，有助于对具有慢性肝病症状和体征的病人的肝纤维化严重程度进行诊断和评估。该测试不用于任何其他系统。

概要和说明

进展性肝纤维化是全世界范围内导致发病和死亡的主要原因。¹ 作为评估肝脏疾病的严重程度和进展的参考方法，肝脏活组织检查具有一定的局限性，致病率和死亡率虽然较低但后果却非常严重、²⁻⁴ 具有取样误差，^{5,6} 以及病理报告的观察者之间和观察者自身差异。⁷ 而且，肝脏活组织检查仅能提供肝脏结构的静态信息，而临床过程还需要评估疾病的动态过程。由于此临床需要，已研究基质合成或降解产物和这些过程中涉及的酶的血清检测，以作为肝纤维化的替代标志物。⁸⁻¹⁰ 肝纤维化的替代标志物可作为初步筛查来排除一些病人的活组织检查，也可以与单个肝脏或组织检查结合使用，跟踪纤维化的进展或消退，以及改变生活习惯与抗纤维化、抗病毒或其他治疗方法后的响应。⁹

Atellica IM ELF Test 可量化直接测量肝纤维化的分析物。PIIINP 是一种早期纤维化和炎症的标志物，TIMP-1 是 MMP 酶（可增加肝纤维化）的一种循环抑制剂，HA 是一种由肝脏星状细胞产生的糖胺聚糖。这些检测共同测量细胞外基质 (ECM) 中的质变和量变。ECM 是指组成肝脏细胞外架构的一组大分子。一些 ECM 标志物反应纤维化的发生，而另一些则反应纤维化的消退，从而实现 ECM 活动的动态评估。

ELF 分数由结合了 HA、PIIINP 和 TIMP-1 的各个结果的算法导出，可用于评估已被诊断为患有慢性肝病的病人的肝纤维化状态。¹⁰ ELF 分数可作为肝纤维化的确定基准，监控纤维化在治疗和生活方式改变之前、之中和之后的长期变化（自然过程），并辅助确定预后。

样本收集和处理

这些检测的推荐样本类型是血清。

收集样本

- 收集样本时遵照普遍预防措施。将所有样本作为潜在的可传播疾病的样本处理。¹¹
- 遵照静脉穿刺收集血液样本的建议程序。¹²
- 遵照样本收集设备随附的使用和处理说明。¹³
- 在离心处理前血液样本应已经充分凝固。¹⁴
- 始终保持样品管加盖密封。¹⁴
- 采集后请尽快测试样本。

储存样本

- 请不要使用在室温下储存超过 48 个小时的样本。
- 如果不能在 48 小时内完成检测，请盖紧样本瓶并冷藏于 2–8°C 下。
- 样本可以储存在凝块上。
- 如果不能在 7 天内完成测试，请将样本冷冻于 ≤ -20°C 下。
- 请勿存放在无霜冰箱中。
- 没有红细胞的样本最多只能冷冻 4 次，解冻后请充分混合样本。
- 使用前，在 1000 x g 条件下离心解冻样本 10 分钟。

此处提供的处理和储存信息基于制造商维护的数据和参考资料。各个实验室应当使用所有可用的参考资料和/或其自有研究成果，以建立其他满足其特定需求的稳定性标准。

输送样本

遵照有关临床样本和病原体输送的联邦和国际法规，包装样本并贴标签，以便运输。

准备样本

该测试要求对 65 µL 样本使用所有三种组分检测执行单次测定。该体积不包括样本容器中不可用的体积，或对同一样本执行重复测试或其他测试时所需的额外体积。关于确定最小所需体积的信息，请参阅在线帮助。

注 请勿使用明显受到污染的样本。

在上载样本前，确保样本不含：

- 气泡或泡沫。
- 纤维蛋白或其他颗粒物质。

注 按照 CLSI 指导和采集设备制造商的建议进行离心处理，以去除颗粒。¹⁴

注 关于适当样本容器的完整列表，请参阅在线帮助。

程序

自备材料

执行检测尚需要下述未提供的材料：

REF	描述
	Atellica IM Analyzer ^a
10995595	Atellica IM HA
10995653	Atellica IM PIIINP
10995695	Atellica IM TIMP-1

^a 操作本机需要额外的系统液体：Atellica IM Wash、Atellica IM Acid、Atellica IM Base 和 Atellica IM Cleaner。关于系统液体的使用说明，请参阅文档库。

检测程序

在安排 ELF 测试前，确保组分检测已加载并启用。

Atellica IM ELF Test 分数使用算法由 HA、PIIINP 和 TIMP-1 检测的结果来确定。请参阅计算结果。

正在执行校准

要校准 Atellica IM ELF Test 组分检测，请使用 Atellica IM ELF CAL。按照校准品使用说明使用校准品。

执行质量控制

要对 Atellica IM ELF Test 进行质量控制，请在分析样本的每一天中至少使用一次 Atellica IM ELF QC。实验室可自行决定使用至少 3 种水平的已知分析物浓度的额外的质控材料。按照质量控制使用说明使用质量控制材料。

关于赋值，请参阅所提供的批次特定值表

CONTROL	LOT	VAL
---------	-----	-----

。若获得的分析值在系统的预期质控区间内，或根据适当内部实验室质量控制方案确定的自设区间，视为满意的性能等级。若获得的结果超出可接受的限制范围，请遵照您的实验室质量控制程序进行处理。有关输入质量控制定义的信息，请参阅在线帮助。

质量控制的执行频率，请遵循政府法规或认证要求中的相关规定。个别实验室的质量控制方案和程序可能需要更高的质控测试频率。

在成功校准之后，对质控样本进行检测。

采取纠正措施

如果质量控制结果不在赋值范围内，请不要报告结果。按照既定的实验室程序执行纠正措施。关于建议的实验方案，请参阅在线帮助。

结果

计算结果

使用组分检测结果通过 Atellica IM Analyzer 计算 ELF 分数。系统以无单位数值的形式报告 ELF 分数。有关系统如何计算组分检测的结果的信息，请参阅联机帮助。

判读结果

ELF 分数的判读如下：

ELF 分数	肝纤维化的严重程度
< 7.7	无至温和
≥ 7.7–< 9.8	中等
≥ 9.8	严重

检测结果的判读务必结合病人病史、临床表现和其他发现情况进行。

限制

以下是关于检测局限性的信息：

- 有关组分检测的限制，请参见 HA、PIIINP 和 TIMP-1 使用说明。
- 组分检测的结果不仅用于在 Atellica IM Analyzer 上测定 ELF 分数。
- ELF 分数的所有组分检测（HA、PIIINP 和 TIMP-1）必须在 8 小时内得到结果，以使 ELF 分数有效。
- 仅使用从 Atellica IM Analyzer 获得的检测结果来计算 ELF 分数。
- 已证明，使用 Atellica IM PIIINP 检测，溶血样本会降低样本中 PIIINP 的表观浓度。
- 务必结合病人病史、临床表现和其他发现情况来判读结果。

预期值

期望值之前已使用 Bayer Immuno 1 分析仪建立并通过检测比较研究得以确认。请参阅检测比较。

使用 Bayer Immuno 1 自动分析仪对经过肝活组织检查的受试者的 921 份血清样本进行 ELF 测试以用于慢性肝病的研究。由中心病理学家使用 Ishak 分期系统对活组织检查结果进行评估。下列受试者被排除在外：年龄超出 18–75 的范围，患有与肝外纤维化相关的疾病，患有心血管疾病或癌症，患有晚期肝硬化，定期服用阿司匹林，或患有肝癌或药物诱发的肝病。根据样本相关的活组织检查阶段将其分成三组。0 至 2（无至温和纤维化）、3 至 4（中等纤维化）以及 5 至 6（严重纤维化）。这三组的描述性统计结果如下表所示。

	Ishak 阶段 0 至 2	Ishak 阶段 3 至 4	Ishak 阶段 5 至 6
N	561	198	162
中位数	8.07	8.83	10.30
四分差	1.31	1.55	2.25
均值	8.11	8.97	10.47
标准偏差	1.09	1.31	1.69
最小值	4.16	5.62	5.84
最大值	14.07	13.54	16.67

确定了两个临界值。下限临界值被定义为以约 90% 的灵敏度区分 Ishak 活组织检查阶段 0 至 2 与 3 至 6。上限临界值被定义为以约 90% 的特异性区分 Ishak 活组织检查阶段 0 至 4 与 5 至 6。由这些临界值及其相关的活组织检查阶段定义的样本的总计如下表所示。

ELF 分数	Ishak 阶段 0 至 2	Ishak 阶段 3 至 4	Ishak 阶段 5 至 6	总计
< 7.7	194	32	9	235
7.7– < 9.8	334	121	47	502
≥ 9.8	33	45	106	184
总计	561	198	162	921

对于下限临界值：

受试者工作特征曲线下的面积

(AUROC) = 0.786 (95% CI: 0.755–0.817)

灵敏度 = 88.6% (319/360, 95% CI: 84.9%–91.7%)

特异性 = 34.6% (194/561, 95% CI: 30.6%–38.7%)

对于上限临界值：

AUROC = 0.859 (95% CI: 0.826–0.893)

灵敏度 = 65.4% (106/162, 95% CI: 57.6%–72.7%)

特异性 = 89.7% (681/759, 95% CI: 87.3%–91.8%)

与所有体外诊断检测一样，各个实验室应为病人结果的诊断评估确定自己的参考区间。¹⁵ 仅将这些值作为参考。

性能特性

在 Atellica IM Analyzer 上使用的试剂配方与在 ADVIA Centaur® 系统上使用的那些试剂配方相同。

精确度

根据 CLSI 实验方案 EP5-A2 对精确度进行评估。¹⁶ 在 20 天内检测样本，每天重复 2 次，进行了 2 次重复测定 (n = 80 每个样本的重复测定次数)。根据组分检测各自的校准间隔对各种组分检测进行校准。

在 1 Atellica IM Analyzer 上使用 1 个试剂批次和 1 校准品批次进行测试，获得了以下结果：

平均 ELF 分数	重复性 SD	运行间 SD	实验室内 SD
7.54	0.04	0.00	0.08
9.28	0.03	0.02	0.05
11.09	0.03	0.01	0.05
14.69	0.03	0.04	0.07

检测比较

按设计，Atellica IM ELF Test 相较 ADVIA Centaur ELF Test 的斜度为 1.0 ± 0.1 。检测比较使用戴明线性回归模型根据 CLSI 文档 EP09-A3 确定。¹⁷ 获得下述结果：

样本	比较检测 (x)	回归方程	取样区间	N ^a	r ^b
血清	ADVIA Centaur ELF Test	$y = 1.03 - 0.29$	6.73–13.65	112	1.00

^a 测试的样本数量。

^b 相关系数。

ADVIA Centaur 和 Bayer Immuno 1 ELF 测试之间的关系用下式描述：

样本	比较检测 (x)	回归方程	取样区间	N ^a	r ^b
血清	Bayer Immuno 1 ELF Test	$y = 1.01 - 0.04$	6.49–14.87	167	0.97

^a 测试的样本数量。

^b 相关系数。

检测的一致性可能因所用的研究设计、比较检测和样本总体的不同而异。不同实验室得出的检测结果可能不同。

技术帮助

若需要客户支持，请联系您当地的技术支持供应商或分销商。

siemens.com/healthineers

参考资料

1. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health*. 2000;90(10):1562–1569.
2. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol*. 1999;5(4):301–304.
3. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1480–1484.
4. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978;74(1):103–106.
5. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology*. 2003;38(6):1356–1358.
6. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–1457.
7. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 1996;25(5):649–654.
8. Crockett SD, Kaltenbach T, Keeffe EB. Do we still need a liver biopsy? Are the serum fibrosis tests ready for prime time? *Clin Liver Dis*. 2006;10(3):514–534.
9. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1670–1681.
10. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al; European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704–1713.

11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document M29-A4.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. CLSI Document GP41-A6.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP39-A6.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document GP44-A4.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Document EP28-A3c.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document EP05-A3.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. CLSI Document EP09-A3.

符号定义

以下符号可能出现在产品标签上：

符号	符号标题和描述
	参考使用说明
	使用说明的版本
 siemens.com/healthcare	用于访问电子使用说明的互联网 URL 地址
 siemens.com/document-library	
Rev. 	修订版
	注意 请参阅使用说明或随附的文档了解警示信息，例如出于各种原因无法在医疗设备上标明的警告和注意事项。
	生物风险 与本医疗设备相关联的潜在生物风险。
	腐蚀性
	对环境构成危险

符号	符号标题和描述
	刺激性 口腔、皮肤或吸入危害
	吸入危害 呼吸道或身体内部健康
	易燃性 易燃至极度易燃
	氧化
	爆炸性
	有毒
	压缩气体
	避免日晒 避免暴露至日晒和热量。
	向上 直立存放。
	请勿冷冻
	温度限制 在温度上限和下限标示之间。
	手持式条形码扫描仪
	体外诊断医疗设备
	包含的量足以进行 <n> 次测试 系统利用此符号旁的 IVD 试剂盒能够执行的总 IVD 测试次数。
RxOnly	处方设备（仅美国） 仅适用于在美国注册的 IVD 检测。 注意：联邦（美国）法律限定本设备仅可由执业医疗保健人员销售或依据其处方销售。
	对物质进行混合 使用前混合产品。
	使用前复溶并混合冻干品。

符号	符号标题和描述
	靶值
	时间间隔
	供应商
	欧共体授权代表
	有效期 在指定日期前使用。
	批次代码
	目录编号
	回收
	使用大豆油墨印刷
	CE 标志
	带公告机构 ID 号的 CE 标志 公告机构 ID 号可能有变化。
YYYY-MM-DD	日期格式（年-月-日）
	用于确保所输入的主曲线和校准品定义值有效的 16 进制变量。
	普通单位
	国际单位制
	材料
	唯一的材料标识号
	质控品名称
	质控品类型

法律信息

Atellica 和 ELF 是 Siemens Healthcare Diagnostics 的商标。

所有其他商标和品牌均为其各自所有者的财产。

© 2017–2019 Siemens Healthcare Diagnostics。保留所有权利。

 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthineers

Siemens Healthineers 总部
Siemens Healthcare GmbH
Henkestr. 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthineers