

• 论 著 •

Roche Cobas 501 生化分析仪血清肌酐分析测量范围的验证

陈永传¹, 崔亚利^{2△}, 李 艳¹, 任飒爽¹

(1. 北京善方医院检验科 100027; 2. 北京丰台医院检验科 100071)

摘要:目的 通过对血清肌酐分析测量范围(AMR)的验证,探讨临床实验室如何按照国际标准要求进行生化分析仪定量检测项目分析测量范围的验证,保证检验结果准确、可靠。方法 采用酶法在 Roche Cobas 501 生化分析仪上检测 7 个浓度水平美国病理学家协会(CAP)线性范围能力测试样品,这 7 个样品靶值涵盖厂家说明书标示肌酐分析测量范围低、中、高值,每个样品检测两次取其均值,计算其与靶值的偏倚。另外参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)指南文件 EP6-P 的要求,收集含高值肌酐的新鲜患者血清,按一定比例混合、离心,计算混合物的浓度并将之作为高值样品(H),与经同样处理获得的低值样品(L)分别按 5L、4L+1H、3L+2H、2L+3H、1L+4H、5H 的关系配制,形成系列样品,在 Roche Cobas 501 生化分析仪上对各样品的肌酐进行检测,每个样品检测 4 次,数据进行回归分析。结果 7 个水平的 CAP 样品与靶值的偏倚均小于北京善方医院检验科设定的允许误差 $\pm 7.5\%[(1/2 \times TE)\%]$ 。新鲜患者混合血清样品回归方程为 $Y=0.9886X+16.614$, $b=0.9886$, 介于 $0.97 \sim 1.03$, 截距 a 与 0 经 t 检验, $t_a < t_{0.05}$, $P > 0.05$, 说明截距与 0 无明显差异,回归直线事实上通过 0 点。结论 厂家说明书标示的血清肌酐分析测量范围验证通过,实验室可以采用。

关键词:肌酐; 定量检测; 分析测量范围; 验证

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)16-2275-03

Verification of analytical measurement range of serum creatinine detected by Roche Cobas 501 Biochemistry Analyzer

CHEN Yongchuan¹, CUI Yali^{2△}, LI Yan¹, REN Sashuang¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Sanfine Hospital, Beijing 100027, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100071, China)

Abstract: **Objective** To investigate how the clinical laboratory conducting the verification of analytical measurement range (AMR) of quantitative items detected by the biochemical analyzer according to the requirements of the international standards by verifying the serum creatinine AMR for ensuring the accuracy and reliability of detection results. **Methods** The enzyme method was adopted to detect the 7-concentration levels test specimens of CAP linear range proficiency test on the Roche Cobas 501 biochemical analyzer. These 7 specimens target values covered the low, middle and high values of creatinine AMR marked by the manufacturer's instructions. Each specimen was detected twice and the mean value was taken, then the bias between the mean value and target value was calculated. In addition, referring to the requirements of CLSI guiding document EP6-P, the patients' fresh serum containing high value creatinine was collected, then mixed with certain proportion and centrifuged. The mixture concentration was calculated and served as the high value specimen(H), and the low value specimen was obtained by the same treatment. Then the high and low value specimens were dispensed with the relations of 5L, 4L+1H, 3L+2H, 2L+3H, 1L+4H and 5H and formed the series specimens. The creatinine levels in each specimen was detected on the Roche Cobas 501 biochemical analyzer, each specimen was detected 4 times. The obtained data were performed the regression analysis. **Results** The bias of 7-level CAP specimen and target value was less than the allowable error $\pm 7.5\%[(1/2 \times TE)\%]$ set by the clinical laboratory of the Beijing Sanfine Hospital. The regression equation of fresh mixed serums from patients was $Y=0.9886X+16.614$, $b=0.9886$, between $0.97 \sim 1.03$, intercept a and 0 , $t_a < t_{0.05}$, $P > 0.05$, which showed no significant difference between intercept and 0 , the regression line was through 0 point in fact. **Conclusion** The verification of creatinine AMR marked by the manufacturer's instructions is passed, which can be adopted by the clinical laboratory.

Key words: creatinine; quantitative measurement; analytical measurement range; verification

分析测量范围(AMR)是指一种方法不需要经过任何稀释、浓缩或者其他非常规检测步骤的预处理,直接测量标本得到分析值的范围^[1]。AMR在试剂说明书上一般都会标示,但由于温、湿度等实验条件不同,每个临床实验室都应该对厂家说明书标示的AMR进行验证,如有不符,应及时调整^[2]。美国《临床实验室修正法案最终法规》、ISO 15189 医学实验室认

可标准、美国病理学家协会(CAP)的认可标准^[1-4],均要求实验室对引进或改变的检测系统做性能验证后方可应用于常规工作,而性能验证中的一个重要指标就是对定量检测系统的AMR进行验证^[5]。本文以血清肌酐为例,报告北京善方医院检验科对在 Roche Cobas 501 生化分析仪上定量检测项目进行 AMR 验证。

1 材料与方法

1.1 AMR 验证材料 CAP 线性范围能力测试样品 LN2-B 2013, 共 7 个水平(LN-28、LN-29、LN-30、LN-31、LN-32、LN-33、LN-34)。另外, 收集高浓度肌酐的患者新鲜血清, 要求外观澄清, 无溶血、脂血, 浓度接近或超过厂家提供的分析测量范围上限, 将几份血清混和离心, 形成高值样品(H); 另外收集低浓度肌酐的患者新鲜血清, 同上处理形成低值样品(L)。

1.2 仪器与试剂 Roche Cobas 501 生化分析仪。校准品: Roche 原装配套 CFAS。质控品: Roche 原装配套生化多项质控品, 两个水平。试剂: Roche 原装配套肌酐试剂, 试剂盒标明其分析测量范围为 5~2 700 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 验证方法 定标通过, 检测质控在控后, 进行 AMR 验证品的检测, 将 7 个水平的 CAP 验证品各检测两次, 取其均值, 计算其与靶值的偏倚^[6]。将收集的患者新鲜血清混合样品 H 和 L 分别按 5L、4L+1H、3L+2H、2L+3H、1L+4H、5H 的关系各自配制, 形成系列样品。将系列样品 1 d 内做 2 次测定, 第 1 次从低浓度到高浓度, 每个样品做 2 次重复测定; 第 2 次从高浓度到低浓度, 每个样品做 2 次重复测定。每个样品共检测 4 次。记录结果, 将结果进行统计分析。具体计算方法参照 EP6-P 文件^[7]。采用平均斜率来确定高值样品应含有的待测物的值, 然后依照试验样品配制稀释关系, 推算出不同样品中应具有的待测物的值^[8]。这些值成为分析测量范围的预期值(X), 每一样品的检测均值减去低值样品的检测均值为实测值(Y)。

1.4 统计学处理 用 SPSS 20.0 统计软件进行方差分析、线性回归分析以及 *t* 检验, 计量资料用 Duncan 检验判定组间差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAP AMR 验证物检测结果 选取 CAP 7 个验证物对肌酐的测量范围进行验证, 结果如表 1。每个验证物测量的均值与已知的靶值间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 CAP 样品 AMR 验证物检测结果

验证物	检测结果 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	变异系数 (%)	靶值 ($\mu\text{mol/L}$)	<i>P</i>	结果
LN-28	4.00 $\pm$ 0.20	5.00	4.00	>1.000	通过
LN-29	508.57 $\pm$ 6.47	1.27	503.90	>0.673	通过
LN-30	954.67 $\pm$ 5.27	0.55	958.10	>0.812	通过
LN-31	1 414.20 $\pm$ 3.40	0.24	1 415.00	>0.899	通过
LN-32	1 873.83 $\pm$ 4.68	0.25	1 871.90	>0.693	通过
LN-33	2 319.23 $\pm$ 8.99	0.39	2 326.00	>0.671	通过
LN-34	2 789.00 $\pm$ 11.15	0.40	2 782.90	>0.611	通过

2.2 CAP 验证物的均值与靶值间相关性分析 验证物的均值与靶值间相关性显著, 这反映两者的测量具有较好的一致性(图 1)。

7 个水平的 CAP AMR 验证物的检测值与靶值的偏倚均在可接受范围 $\pm 7.5\%[(1/2\times\text{TE})\%]$, 验证物浓度范围覆盖厂家说明书标示的血清肌酐分析测量范围(5~2 700 $\mu\text{mol/L}$), 验证通过, 厂家说明书标示的 AMR 本实验室可以采用

(图 2)。

2.3 患者新鲜血清混合样品验证物结果 以 *X* 表示各样品的预期值, *Y* 表示各样品的实测值, 利用 SPSS 20.0 统计软件得出回归方程 $Y=0.988\ 6X+16.614$, $r^2=0.999\ 7$ (图 3)。斜率 $b=0.988\ 6$, 接近 1(介于 0.97~1.03); 截距 *a* 与 0 经 *t* 检验, $t_a=1.250\ 3$, $t_{0.05}=1.734$, $t_a<t_{0.05}$, $P>0.05$, 差异无统计学意义, 说明截距与 0 无明显差异, 回归直线事实上通过 0 点。据此, 可以计算得出 Roche Cobas 501 生化分析仪肌酐分析测量范围为 4.25~2 739.18 $\mu\text{mol/L}$, 覆盖厂家提供的分析测量范围 5~2 700 $\mu\text{mol/L}$, 验证通过, 厂家说明书标示的 AMR 本实验室可以采用。

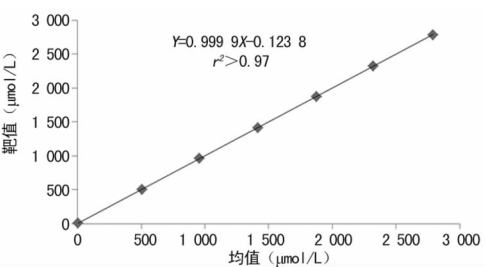


图 1 CAP 样品均值与靶值的相关性分析

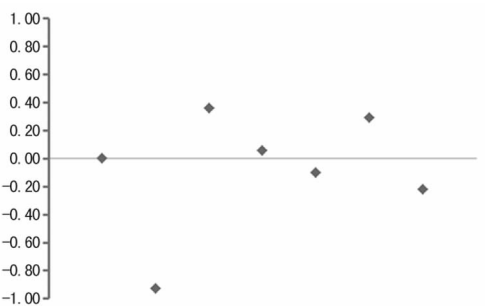


图 2 CAP 样品 AMR 验证物检测偏倚图(%)

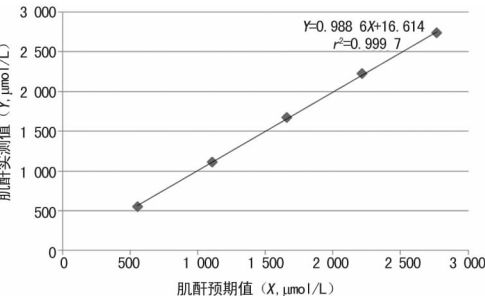


图 3 患者新鲜血清混合样品肌酐分析测量范围验证散点图

3 讨论

AMR 验证是临床实验室质量管理中的重要环节, 每个临床实验室都应对厂家声明的 AMR 进行验证, 如有不符, 应及时调整。因为当检测值超出 AMR, 被测物质的检测值与实际浓度可能不存在线性关系, 测量结果不可靠。对于患者标本而言, 只有当检测值落在 AMR(或者可以通过稀释、浓缩标本使检测值落在 AMR)时, 其结果才能报告。当检测值在 AMR 之外, 其结果应报告为“小于”或者“大于”AMR 限制阈^[1]。用于 AMR 验证的物质应具有合适的基质, 北京善方医院检验科选用 CAP 线性范围能力测试样品和患者新鲜血清混合样品, 尽

量减少基质效应影响。用于 AMR 验证的物质必须覆盖低、中、高各浓度,至少需要 4 个以上验证品,验证过程应形成文件^[9-11]。

当开始应用一种新方法时,就有必要对该方法进行 AMR 验证,如果某种方法是全点定标(3 点以上),则之后无需再进行 AMR 验证,但如果是一点或者两点定标,则此后至少每 6 个月应再验证一次^[1]。当不可获得 CAP 或其他权威机构验证标本时,实验室可使用患者新鲜血清混合样品进行 AMR 验证,如上文所述,所使用验证品不同时验证过程也不尽相同。

每个实验室都应规定可接受的质量指标,对于 CAP 标本 AMR 验证的可接受偏倚,参照 CAP 能力验证线性评估的允许偏倚,本室采用 1/2×美国临床实验室改进修正法案规定的允许总误差。对于患者新鲜血清混合样品 AMR 验证的可接受质量指标,可参照行业标准或相关文献设定^[12]。

本研究中 CAP 验证品以及患者新鲜血清混合验证品测量值与靶值(或预期值)间无明显差异,具有较好的相关性,且偏倚范围、差异都在可接受范围内。这反映厂家说明书标示的血清肌酐在 Roche Cobas 501 生化分析仪上的分析测量范围验证通过,厂家说明书标示的 AMR 本实验室可以采用。

参考文献

[1] 邱方,张世忠,冯涛. COBAS E601 电化学发光检测系统测定 β -HCG 的分析测量范围和临床可报告范围的验证[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(5): 384-385.

[2] 魏昊,从玉隆,中国实验室国家认可委员会技术委员会医学分委会. 医学实验室质量管理与认可指南[M]. 北京: 中国计量出版社, 2004: 59-75.

[3] Department of Health, Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical laboratory improve-

ment amendments of 1988: final rule[S]. Fed Register, 2003: 3704-3710.

[4] 毕波,吕元. 定量检测方法学性能验证的系统设计[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(2): 143-145.

[5] 李林海,李莹,石玉玲,等. 罗氏 Cobas c501 检测系统尿素分析测量范围的验证及评价[J]. 生物技术通讯, 2010, 21(4): 568-570.

[6] 毕波,吕元. 定量检测系统的方法学性能验证实验结果的评价[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(12): 1332-1335.

[7] NCCLS. Evaluation of the linearity of quantitative analytical methods. Proposed guideline(second edition): EP6-P2 [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002: 1-55.

[8] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2007: 138-162.

[9] 朱薇,王丽娜,王静,等. 同型半胱氨酸检测试剂与厂家声明的一致性验证[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(1): 41-42.

[10] 兰克涛,陈娟,赵白云,等. 两种方法检测血清糖类抗原 125 性能验证与临床应用评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(19): 4365-4367.

[11] 李熙建,王鹏,邓述琴,等. 自建检测系统与目标检测系统检测结果一致性的方法探讨[J]. 检验医学, 2008, 23(6): 655-659.

[12] 李林海,李莹,石玉玲,等. 罗氏 Cobas c501 检测系统总胆红素分析测量范围的验证及评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 491-492.

(收稿日期: 2016-04-01 修回日期: 2016-06-18)

(上接第 2274 页)

Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(1): 315-323.

[9] 杨永长,陈亮,肖代雯,等. SCCmec 相关的 psm-mec 在血液来源人葡萄球菌中的分布[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(3): 266-270.

[10] 杨永长,陈亮,肖代雯,等. SCCmec 相关 psm-mec 在临床分离表皮葡萄球菌中的分布和特征分析[J]. 四川医学, 2015, 36(4): 484-487.

[11] 陈亮,杨永长,肖代雯,等. SCCmec 相关的 psm-mec 在血液来源人葡萄球菌中的基因定位[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 27-29.

[12] Wisplinghoff H, Rosato AE, Enright MC, et al. Related clones containing SCCmec type IV Predominate among clinically significant Staphylococcus epidermidis isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(11): 3574-3579.

[13] Mombach PM, Reiter KC, Paiva RM, et al. Distribution of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) types

I, II, III and IV in coagulase-negative staphylococci from patients attending a tertiary hospital in southern Brazil [J]. J Med Microbiol, 2007, 56(Pt10): 1328-1333.

[14] Ibrahim S, Salmenlinna S, Virolainen A, et al. Carriage of methicillin-resistant staphylococci and their SCCmec types in a long-term-care facility [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(1): 32-37.

[15] Shore A, Rossney AS, Keane CT, et al. Seven novel variants of staphylococcal chromosomal cassette mec in methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from Ireland [J]. Antimicrob Agents Chem, 2005, 49(5): 2070-2083.

[16] 欧阳范献,卜平凤,黄惠琴,等. MRSA 的 7 种新 SCCmec 型别及其抗药特性[J]. 微生物学报, 2007, 47(2): 201-207.

(收稿日期: 2016-01-24 收稿日期: 2016-03-29)