

日立 7600-210 检测系统对血糖检测的性能验证*

常 凡, 侯永彬, 黄利君, 刁奇志[△]

(重庆医科大学附属永川医院检验科, 重庆 402160)

摘要:目的 对日立 7600-210 全自动生化分析仪主要分析性能进行验证。**方法** 参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI)文件(EP15-A3、EP17-A2)及 CLIA'88 制订验证方案,对日立 7600-210 全自动生化分析仪检测血糖的精密度、正确度、线性范围、可报告范围、检出限、抗干扰能力进行性能评价。**结果** 高、低 2 个浓度(高 15.84 mmol/L,低 5.86 mmol/L)的批内变异系数(CV)和日间 CV 分别小于 1/4 CLIA'88 允许总误差(TEa)和 1/3 CLIA'88 TEa;2017 年原卫生部室间质评一个周期(共 3 次)内每次室间质评的合格率均 $\geq 80\%$;线性范围为 0.02~40.18 mmol/L,临床可报告范围为 0.02~401.80 mmol/L。空腹血糖(GLU)检测的空白限(LoB)、检出限(LoD)和定量检测限(LoQ)分别为 0.01、0.03、0.08 mmol/L。血红蛋白(Hb)、维生素 C(VitC)、胆红素(BIL)、三酰甘油(TG)干扰物对检测结果引起的偏差均小于 1/2 CLIA'88 TEa,系统抗干扰能力可以接受。**结论** 日立 7600-210 全自动生化分析仪对血糖检测的分析性能指标与厂商声明符合,同时符合 CLIA'88 的要求,能够满足检验的预期用途。

关键词:生化分析仪; 检测系统; 血糖; 性能验证

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.017

中图法分类号:R446.11+2

文章编号:1673-4130(2019)02-0192-04

文献标识码:A

Performance verification of Hitachi 7600-210 automatic biochemical analyzer detection system to glucose detection*

CHANG Fan, HOU Yongbin, HUANG Lijun, DIAO Qizhi[△]

(Department of Laboratory Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To verify the analytical performance of Hitachi 7600-210 automatic biochemical analyzer detection system. **Methods** The precision, accuracy, linearity and clinical reportable range, limit of quantitative detection and anti-interference capability were validated according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) documents (EP15-A3 and EP17-A2) and Clinical Laboratory Improvement Amendment 1988 (CLIA'88) standards. **Results** The within precisions of high and low two concentrations were both less than 1/4 CLIA'88 TEa (laboratory permissible total error), the day precisions were less than 1/3 CLIA'88 TEa, the pass rates of three external quality assessments in 2017 were all not less than 80% and range from 0.02 mmol/L to 401.80 mmol/L. The clinical reportable was ranged from 0.02 to 401.80 mmol/L with a linear relationship. The LoB, LoD and LoQ of glucose (GLU) detection were 0.01 mmol/L, 0.03 mmol/L and 0.08 mmol/L respectively. The anti-interference capability to hemoglobin (Hb), vitamin C (VitC), bilirubin (BIL) and triglyceride (TG) in the detection system to GLU measurement were in accordance with the manufacturer's statement. **Conclusion** Performance verification of Hitachi 7600-210 automatic biochemical analyzer detection system to GLU detection is consistent with the manufacturer statement also in accordance with CLIA'88 standards, which can meet the expectant use of clinical test.

Key words: automatic biochemical analyzer; detection system; glucose; performance verification

空腹血糖(GLU)是诊断糖尿病、低血糖及监测糖尿病疗效的重要指标,因此,测量结果是否精准对于临床的诊疗至关重要。根据《医疗机构临床实验室管

理办法》^[1]和《医学实验室认可准则》的要求^[2],临床实验室在检测系统用于测量之前必须对检测系统的主要分析性能进行验证或确认,拟证实其能够满足预

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会资助项目(2011-2-269)。

作者简介:常凡,女,技师,主要从事质量控制和电化学生物传感器方向的研究。△ 通信作者, E-mail: diaoqizhi@163.com。

本文引用格式:常凡,侯永彬,黄利君,等.日立 7600-210 检测系统对血糖检测的性能验证[J].国际检验医学杂志,2019,40(2):192-195.

期用途。目前,许多实验室在进行性能验证时,仅对检测系统的不精密度、不正确度、线性范围进行了验证,对于试剂与校准品为同一品牌,与设备品牌不一致的检测系统(“ABB”模式)及测量低值具有临床意义的项目,这往往是不够的,建议增加检出限、分析干扰及临床可报告范围的建立或验证。本文以本科实验室检测系统测量血糖为例,对以上性能指标进行独立验证。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 仪器:日立 7600-210 全自动生化分析仪。试剂:校准品由四川迈克生物科技有限公司提供(批号:0717031),高、低浓度质控品由 RANDOX 公司提供(批号:高浓度 913UE、低浓度 1180UN)。本科不同血糖浓度患者血液标本。

1.2 方法

1.2.1 按试剂说明书提供的校准周期进行校准,每分析批均检测室内质控,质控在控时,数据有效,否则,重新检测。

1.2.2 精密度的验证 根据 CLSI EP15-A3 文件^[3],选取 2 份不同浓度的标本,每天重复检测 4 次,连续检测 5 d,收集检测结果,计算批内精密度和日间精密度。评价标准:批内精密度 < 1/4 CLIA'88 允许总误差(TEa)、日间精密度 < 1/3 CLIA'88 TEa。

1.2.3 正确度的验证 以一个完整周期的原卫生部临检中心室间质评的合格率(2017 年 3、6、9 月)作为评价依据。判断标准:室间质评合格率 ≥ 80%,正确度可以接受。

1.2.4 可报告范围验证

1.2.4.1 线性范围 收集小于或等于厂商声明线性范围中下限浓度的标本(L)及大于或等于上限浓度的标本(H),将 H 和 L 样品按:5L、4L+1H、3L+2H、2L+3H、1L+4H、5H 配制混合,形成系列梯度浓度样品。每个浓度水平重复测定 2 次,计算测定均值。评价标准:以 X 表示各样品的理论浓度值,以 Y 表示各样品的实测值,得出散点图。若所有实验点呈明显直线趋势,用直线回归对数据进行统计,得直线回归方程 $Y = bX + a$,对截距 a 与 0 进行差异性检验: $t = |a - 0| / s$,s 为截距 a 的标准差。评价标准: $r^2 > 0.95$,斜率 b 在 1.00 ± 0.03 范围内, $t < t_{0.05}$ 。

1.2.4.2 临床可报告范围 选取接近项目测量范围上限的标本做 1:2、1:4、1:5、1:8、1:10、1:19 稀释得到系列浓度标本,根据稀释倍数计算预期值(理论值);每份标本重复测定 3 次,计算测定均值。评价标准:测定均值与预期值的偏差 ≤ 1/2 TEa 的最大稀释倍数乘以稀释前的浓度即为临床可报告范围。

1.2.5 检测限 因厂商未给出检出限的声明,因此参照 CLSI EP17-A2 文件及前期试验方案^[4-5]建立检出限:(1)空白限(LoB)的建立:使用去离子水作为空白样本,每天检测 12 个空白样本 1 次,连续测定 5 d,

共计 60 个检测数据;(2)检出限(LoD)的建立:根据 LoB 值,用低浓度患者混合血浆配制 5 个浓度范围在 1~5 倍 LoB 的样本,分装于 12 只 EP 管中, -20 °C 保存。每日测量 2 批,连续 6 d,获得 60 个数据;(3)定量检出限(LoQ)的建立:依据室间质量评价的允许误差,GLU 测量的 TEa 为 10%,在不考虑分析偏差的条件下,TEa = 2 CV, CV 为变异系数,如果低浓度样本的 $CV \leq 1/2 TEa$,则 $LoQ = LoD$;反之,则需要继续配制更高倍数 LoB 浓度的样本进行重复检测, CV 刚好小于 1/2 TEa 时的浓度即为 LoQ 值。检测结果使用 SPSS24.0 统计软件检验是否符合正态分布,再选择参数或者非参数方法进行计算^[6]。

1.2.6 干扰实验 根据厂商声明:血红蛋白(Hb)、维生素 C(VitC)、胆红素(BIL)、三酰甘油(TG)干扰物浓度分别不大于 5.0 g/L、0.5 g/L、700 μmol/L、20 mmol/L。将分析样本分为 2 份,一份样本根据厂商声明的最大干扰物浓度加入相应量的干扰物质作为实验样本,另一份样本加入不含干扰物的溶剂作为对照样本,重复测量 2 次,取均值计算二者的偏差,如偏差 ≤ 1/2 CLIA'88 TEa (10%),则厂商的声明得到验证。

2 结果

2.1 精密度评价 GLU 浓度 1 批内 CV 及日间 CV 分别为 0.46% 和 0.69%,浓度 2 批内 CV 及日间 CV 分别为 0.59% 和 0.72%,2 个浓度的批内精密度均小于 1/4 CLIA'88 TEa (2.50%),日间精密度均小于 1/3 CLIA'88 TEa (3.30%),且均小于厂商声明的批内精密度(3.70%)和日间精密度(4.20%)。

2.2 正确度评价 对 2017 年原卫生部室间质评一个完整周期(3、6、9 月)的 GLU 回报成绩数据进行评价,结果见表 1,3 次室间质评合格率均达 100.00%,因此,检测系统的正确度可以接受。

表 1 正确度验证结果

时间	及格数(n)	总数(n)	合格率(%)	参考指标(%)	评价
3月	5	5	100.00	80.00	可接受
6月	5	5	100.00	80.00	可接受
9月	5	5	100.00	80.00	可接受

2.3 可报告范围验证 线性范围验证结果显示, GLU 检测的回归方程为 $Y = 0.984X + 0.152$, $r^2 = 0.999$, $t = 1.29$ (* $t < t_{0.05}$), GLU 检测的线性范围为 0.02~40.18 mmol/L,大于厂商声明的线性范围(0.02~40.00 mmol/L);最大稀释倍数为 10 倍,故临床可报告范围为 0.02~401.80 mmol/L。

2.4 检测限

2.4.1 LoB 空白样本检测结果经检验呈非正态分布,故使用非参数方法^[6]估计第 95 百分位数(Pct_B)的值, $LoB = [N_B (\rho/100) + 0.5] = [60 \times (95/100 +$

0.5)] = 57.5 位置的结果,即第 57 个和第 58 个结果数据的均值。第 57 和第 58 位置均为 0.01 mmol/L,故 LoB = 0.01 mmol/L。

2.4.2 LoD 低浓度样本检测结果经统计软件检验呈非正态分布,使用非参数方法估计 LoD,即 $LoD = LoB + D_s\beta$, $D_s\beta$ 是低浓度样本测定值中位数的值与低浓度样本的第 5 百分位数值间距,低浓度样本中位数为 0.04,第 5 百分位数值 = $(60 \times 0.05 + 0.5) =$ 第 3.5 秩号的值 = 0.02, $D_s\beta = 0.04 - 0.02 = 0.02$,故 $LoD = 0.03$ mmol/L。

2.4.3 LoQ 己糖激酶法测量 GLU 的 TEa 目标为 10%,实际 $TEa\% = B\% + 2 CV$,在不考虑分析偏差的情况下, $CV = 1/2 TEa$ 。低浓度样本检测结果的均值 \bar{x} 、 s 、 CV ,见表 2。结果显示原有 5 个低浓度样本的 CV 均大于 $1/2 TEa$,继续使用更高浓度的低浓度样本检测,发现 GLU 浓度在 0.08 mmol/L 时 CV 为 3.24%,符合质量要求目标,因此 $LoQ = 0.08$ mmol/L。

表 2 己糖激酶法检测 GLU 低浓度样本的日间 CV

GLU 浓度	均值 (mmol/L)	偏差 (mmol/L)	CV (%)
0.01 mmol/L	0.02	0.005	24.76
0.02 mmol/L	0.03	0.000	0.00
0.03 mmol/L	0.04	0.005	12.62
0.04 mmol/L	0.06	0.007	11.99
0.05 mmol/L	0.06	0.004	6.30
0.06 mmol/L	0.07	0.005	7.44
0.07 mmol/L	0.08	0.004	5.33
0.08 mmol/L	0.09	0.003	3.24

2.5 干扰实验 Hb、VitC、BIL、TG 4 种干扰物质在厂商声明的干扰浓度所引起的结果偏差分别为 2.21%、0.44%、2.20%、7.78%,均小于 10.00% ($1/2 TEa$),误差可以接受,厂商声明得到验证,见表 3。

表 3 实验样本与对照样本均值偏差数据表

干扰物质	实验组 均值	对照组 均值	配对 样本差值	偏差 (%)	$1/2 TEa$ (%)
Hb	6.65	6.80	0.15	2.21	10.00
VitC	6.75	6.78	0.03	0.44	10.00
BIL	6.67	6.82	0.15	2.20	10.00
TG	7.20	6.68	0.52	7.78	10.00

3 讨论

检测系统是由检测设备、试剂、校准品组成的一个完整系统,分为“AAA”“ABB”和“ABC”3 种情形,其中“AAA”是检测设备、试剂、校准品均为同一个生产厂家,是严格意义上的配套系统;“ABB”是试剂、校

准品为同一个生产厂家,而检测设备来自不同生产厂家,但试剂及校准品声明适用于该检测设备,日常工作中常把其当成配套系统对待;而“ABC”属于检测设备、试剂、校准品均来源于不同生产厂家,属于非配套系统。配套系统性能验证应该包括不精密度、不正确度及可报告范围,而非配套系统性能验证指标应包括测量正确度、精密度、不确定度、抗干扰能力、LoD 和 LoQ、测量区间、生物参考区间。

虽然“ABB”常被当做配套系统对待,但严格意义上,它并不属于配套系统,因此,在性能验证方面,常建议除了验证配套系统的 3 个参数外,还应对系统的抗干扰能力、LoD 及 LoQ 进行验证,特别是对于低值有临床意义的项目尤为重要。本研究的检测系统属于“ABB”,且血糖低值对于诊断低血糖及疗效评价具有重大临床意义,因此,除了验证配套系统性能参数外,本研究还对抗干扰能力、LoD 及 LoQ 进行了验证或建立。

在性能指标中,精密度反映的是操作人员变化、仪器日间变化及实验室环境变化等导致的方法性能的改变^[7],精密度越高,重复性越好;正确度表示测量值与约定真值的一致程度。本研究检测系统的批内及日间不精密度分别小于 $1/4 CLIA'88 TEa$ 和 $1/3 CLIA'88 TEa$,2017 年原卫生部室间质评一个完整周期的合格率均为 100.00%,因此,该检测系统的不精密度及正确度可以接受。据 CNAS-CL38 应用说明要求^[8]:非配套分析系统应采用有证参考物质、正确度控制品等进行正确度验证。如上述方式无法实现,可通过参加适宜的能力验证或者室间质评,用最近一个完整周期内的成绩合格率为证明实验室检测结果的可信度。可报告范围验证包括线性范围(测量区间)和临床可报告范围验证。临床可报告范围为样本通过浓缩或稀释后,在测量误差可接受的情况下,能够报告的最大测量范围。一些实验室在性能验证中只对线性范围进行验证,却忽略了临床可报告范围的验证^[9]。本研究选取的高值或低值标本浓度范围大于厂商声明的线性范围,验证所得的线性范围大于厂商声明的范围,厂商声明的线性范围全部得到验证。因厂商的血糖试剂说明书中未对 LoQ 作出声明,因此,本研究根据 CLSI EP17-A2 文件程序,结合前期研究结果^[10-13],建立了该检测系统检测 GLU 的 LoQ 为 0.08 mmol/L,远低于 3.89 mmol/L 的血糖参考范围下限,符合实验室诊断低血糖的预期用途,可以接受。抗干扰能力验证结果表明在厂商声明的 Hb、VitC、BIL、TG 4 种干扰物最大干扰浓度处,所引起的测量偏差均小于 $1/2 TEa$ (10.00%),厂商声明的抗干扰能力可以接受。但 TG 所引起的偏差较接近可允许误差临界值,提示应警惕乳糜样本对检测结果的干扰。虽有研究证明采用超高速离心消除乳糜微粒的干扰,但分离后的血清对某些项目的检测仍存在一定影

响^[14]。因此,对于乳糜标本,建议实验室拒收,并要求临床重采样本送检。

4 结 论

日立 7600-210 检测系统厂商声明的性能参数在本实验室均得到了复现且可以接受,能够满足临床检验的预期用途。对于“ABB”这种严格意义上的非配套检测系统模式及测量结果具有临床意义的项目的性能验证除包含精密性、正确度、可报告范围的验证外,还需要对检测限及抗干扰能力进行建立或验证。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床实验室管理办法 [EB/OL]. 2006-02-27[2018-03-02]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgk/jdjd/201304/8d7f782839154d53ab4f32db9f9257f.shtml>.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Accreditation criteria for quality and competence of medical laboratories; ISO 15189; 2012[S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2012.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of performance for precision and trueness, approved guideline-third edition; EP15-A3 [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2014.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation, approved guideline-second edition; EP17-A2 [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2014.

[5] 杨有业,张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2008;142-167.

[6] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京:人民卫生出版社,2009;246-255.

[7] 何翠琴. 国产全自动生化分析仪自建检测系统的临床应用评价[J]. 安徽医学,2010,31(1):67-69.

[8] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明; CNAS-CL 38 [S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2012;1-7.

[9] 万腊根,孔蕴源,罗清,等. 定量检测系统临床可报告范围评价方法的探讨[J]. 现代检验医学杂志,2010,25(5):150-152.

[10] 黄燕华,张秀明,王伟佳,等. 电化学发光免疫法检测降钙素原的空白限检出限和功能灵敏度的评价[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(20):2539-2541.

[11] 韩雪晶,唐红霞,甄利,等. 高敏感方法检测心肌肌钙蛋白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.

[12] 柯培,韦僇雯,欧财文,等. 化学发光法检测可报告低值结果的选择与评价[J]. 检验医学,2010,25(2):139-141.

[13] 万泽民,张秀娟,李磊,等. 前清蛋白定量检测限和功能灵敏度的评价及临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(14):1908-1910.

[14] 郑治纲,杨可. 脂血经乙醚处理后对生化指标测定结果的影响[J]. 陕西医学检验,2008,22(2):28-29.

(收稿日期:2018-05-24 修回日期:2018-09-16)

(上接第 191 页)

J Med,2014,72(4):242-244.

[3] ROBINSON M V, OBUT T A, MELNIKOVA E V. Parameters of cellular and humoral immunity in experimental hyperthyroidism and its correction[J]. Bull Exp Biol Med,2014,156(4):473-475.

[4] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-371.

[5] 顾文刚,贾娟,南志敏,等. 联合检测甲状腺激素与妊娠期甲亢的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(12):1733-1734.

[6] 马聪. 妊娠期甲亢患者血清甲状腺功能和免疫含量变化的临床价值[J]. 中国医师杂志,2014,16(3):356-357.

[7] 张红卫,周琳,乔丽,等. 不同阶段妊娠期甲状腺功能亢进症患者的甲状腺功能变化[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1819-1821.

[8] 王爱霞. 妊娠期甲状腺功能亢进患者血清甲状腺功能结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3399-3401.

[9] 应爱华,高天舒. 丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑对甲状腺功能亢进症肝功能影响情况的对比研究[J]. 中国医药导报,2014,11(4):71-73.

[10] LILLEVANG-JOHANSEN M, PETERSEN I, CHRISTENSEN K, et al. Is previous hyperthyroidism associated with long-term cognitive dysfunction? A twin study[J]. Clin Endocrinol,2013,80(2):290-295.

[11] 宗旦棣,陆琴,倪倩,等. 多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺炎的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(3):224-226.

[12] 王艳丽,刘萍. 促排卵治疗中卵泡黄素化 PCOS 不孕患者血清甲状腺激素水平变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(27):34-35.

[13] 南海燕,张桂玲,刘涛,等. 丙硫氧嘧啶联合中医辨证治疗甲状腺功能亢进症临床观察[J]. 河北医药,2015,37(9):1358-1360.

[14] 刘丽香,王时南,禹雪,等. 促甲状腺激素、雌二醇、催乳素对不同碘营养水平哺乳期小鼠乳腺细胞钠碘转运体 mRNA 表达的影响[J]. 中华地方病学杂志,2016,35(11):781-785.

[15] 梁萍,俞镒妃. 丙硫氧嘧啶对甲亢合并妊娠患者甲状腺功能及肝功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(2):102-104.

(收稿日期:2018-07-02 修回日期:2018-10-18)