

43家食品药品检测机构实验室 检测6项生化指标能力验证评价*

苗玉发, 张河战 (中国食品药品检定研究院, 北京 100176)

摘要:目的 评价食品药品检测机构对血糖(GLU)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、钾离子(K^+)、钠离子(Na^+)以及氯离子(Cl^-)等6种生化指标的检测能力。方法 分别采用单因素方差分析和 t 检验法对能力验证样品的均匀性和稳定性进行研究。用 Kolmogorov-Smirnov 检验法研究43家实验室能力验证数据的正态性。按照美国临床实验室改进法案(CLIA'88)能力验证评价标准, 对各实验室的结果进行评价。结果 GLU, CHO, TG, K^+ , Na^+ 和 Cl^- 的满意率分别为97.6%, 97.6%, 100%, 90.9%, 72.7%和84.8%。结论 通过该次能力验证研究, 发现部分实验室的GLU, CHO, K^+ , Na^+ 和 Cl^- 指标检测能力存在缺陷, 有利于促进实验室的质量改进。

关键词: 血糖; 血脂; 电解质; 均匀性和稳定性; 能力验证

中图分类号: R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)03-158-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.03.041

Proficiency Testing Evaluation on Determination of 6 Biochemical Indices in 43 Chinese Laboratories of Food and Drug Control Institutions

MIAO Yu-fa, ZHANG He-zhan

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China)

Abstract: **Objective** To evaluate 6 biochemical indices detection ability for blood glucose (GLU), cholesterol (CHO), triglyceride (TG), potassium (K^+), sodium (Na^+) and chlorine (Cl^-) in Chinese Institutions of Food and Drug Control. **Methods** The uniformity and stability of proficiency testing samples were analyzed by one-way ANOVA and t test, respectively. Normality test for proficiency testing data of 43 laboratories was performed by Kolmogorov-Smirnov test, and the proficiency testing results were evaluated according to American CLIA'88 evaluation criterias. **Results** The satisfaction rates of GLU, CHO, TG, K^+ , Na^+ and Cl^- were 97.6%, 97.6%, 100%, 90.9%, 72.7% and 84.8%, respectively. **Conclusion** Through this study, the detection ability defects of GLU, CHO, K^+ , Na^+ and Cl^- were discovered in several laboratories, and it can improve the quality of the laboratory.

Keywords: blood glucose; blood lipid; electrolytes; homogeneity and stability; proficiency testing

血糖(blood glucose, GLU)、胆固醇(cholesterol, CHO)、三酰甘油(triglyceride, TG)以及电解质钾(potassium, K^+)、钠(sodium, Na^+)、氯(chlorine, Cl^-)等指标除用于临床人体疾病诊断外, 还普遍用于评估药物在动物体内的毒性^[1,2]。实验室检测这些指标的准确性直接影响药物的安全性评价结果, 从而影响能否进一步开展该药物的临床人体研究。目前, 开展这6项生化检测的大多数食品药品检测机构实验室未参加过相应的能力验证活动, 其检测能力不得而知, 本研究的目的就是评价各实验室检测这6项指标的准确性和可比性, 发现检测能力缺陷, 促进检验能力提高。

能力验证(proficiency testing, PT)是按照预先制定的准则评价参加实验室的检测能力, 具体过程包括研究方案制定、样品制备、样品均匀性和稳定性检验、分发样品并回收数据、结果评价等^[3~5]。本文总结了本次能力验证研究的相关内容, 并对不

满意结果进行了分析, 为实验室采取纠正措施, 促进质量改善, 以及监管部门评价实验室检测能力提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究对象为43家食品药品检测机构实验室。向43家实验室发送了能力验证样品, 回报GLU, CHO, TG, K^+ , Na^+ 和 Cl^- 结果的分别有42, 42, 43, 33, 33和33家。43家实验室分布于18个省、自治区或直辖市。

能力验证样品为市售的低、高2个水平的血清冻干粉。使用时每瓶加入5 ml 去离子水, 室温放置30 min, 混匀配制成上机样品。

1.2 试剂和仪器 HITACHI 7180型全自动生化分析仪(日本日立公司); HB-RO/60制水机(杭州惠邦净水设备有限公司); P1000 Gilson 移液枪(美国吉尔森公司); GLU, CHO, TG试剂和校准品以及电解质试剂和校准品, 均购自日本和光纯药

* 基金项目: 国家“重大新药创新”科技重大专项(2018ZX09201017)。

作者简介: 苗玉发(1980—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 药物安全性评价, E-mail: miaoyufa@nifdc.org.cn。

通讯作者: 张河战, 研究员, E-mail: zhanghz@nifdc.org.cn。

工业株式会社。

1.3 方法

1.3.1 样品制备及运输方法:能力验证样品为血 清冻干粉,5 ml/瓶,无需分装,对低、高水平样品进 行均匀性和稳定性检验,且检验结果符合要求后, 按低、高、低、高、高设置成 1 号、2 号、3 号、4 号和 5 号 5 个样品,直接粘贴标签制备成能力验证样品, 4℃冷藏保存。运输时样品瓶外包裹海绵垫防止挤 压,包裹锡箔纸避光,然后放入塑料泡沫盒中,内置 冰袋冷藏。

1.3.2 均匀性和稳定性检验方法:能力验证样品 标记分发之前,根据 CNAS-GL03《能力验证样品 均匀性和稳定性评价指南》,对低、高 2 个水平能力 验证样品的均匀性和稳定性进行检验^[6]。均匀性 检验具体实施方法是从低、高水平样品中按照随机 化原则分别随机抽取 10 个样品,配制成溶液后,每 个样品再分成 2 份样品,进行 20 次独立平行测定, 采用单因素方差分析法(F 检验)对样品进行均匀 性检验,当检验结果的 F 值 $<F_{\alpha}(\gamma_1, \gamma_2)$ 时,判定 样品是均匀的。稳定性检验具体实施方法是以均 匀性检验测定结果作为第 1 次稳定性数据,对模拟 运输条件保存 9 天的样品进行检测,采用 t 检验法 判定样品的稳定性。

1.3.3 能力验证评价方法:按照 CNAS-GL02《能 力验证结果的统计处理和评价指南》的评价原 则,采用数值范围的形式对结果进行评价。参照美 国临床实验室改进法案(CLIA'88)中能力验证的 评价标准制定本研究的评价标准, GLU, CHO, TG, K^+ , Na^+ 和 Cl^- 的评价标准分别为均值 $\pm 10\%$, 均值 $\pm 10\%$, 均值 $\pm 25\%$, 均值 ± 0.5 mmol/L, 均值 ± 4 mmol/L 和均值 $\pm 5\%$ 。依据美国病理 学家学会(College of American Pathologists, CAP)组织的生化指标能力验证的评价要求,每个 指标分配 5 个样品,一个样品通过记 20 分,得分 ≥ 80 分为该指标满意^[7,8]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 软件进行随机 抽样、均匀性和稳定性数据分析以及能力验证结果 处理。通过单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验进 行能力验证结果数据的正态性检验,显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 样品均匀性和稳定性考察结果 均匀性检验 结果显示低、高水平样品的各指标检验 F 值 $<F_{\alpha}$ (9,10),样品是均匀的,能满足本次能力验证的要 求,均匀性检验结果见表 1 和表 2。按照实际运输 时的要求进行包装后,放置在室外环境中 9 天,进 行运输条件下的稳定性研究。研究结果显示低、高

水平样品的 t 检验 P 值均大于 0.05,样品是稳定 的,符合能力验证的要求,稳定性检验结果见表 3。

表 1 低水平样品的均匀性检验结果

指标名称	方差来源	平方和	自由度	均方	F	P 值	F_{α}
GLU	组间	0.014	9	0.002	0.587	0.782	3.02
	组内	0.027	10	0.003			
	总数	0.041	19				
CHO	组间	0.020	9	0.002	0.631	0.749	3.02
	组内	0.035	10	0.003			
	总数	0.054	19				
TG	组间	0.004	9	0.000	0.440	0.884	3.02
	组内	0.009	10	0.001			
	总数	0.013	19				
K^+	组间	0.006	9	0.001	0.629	0.751	3.02
	组内	0.011	10	0.001			
	总数	0.017	19				
Na^+	组间	6.411	9	0.712	0.636	0.746	3.02
	组内	11.195	10	1.120			
	总数	17.606	19				
Cl^-	组间	3.265	9	0.363	0.472	0.863	3.02
	组内	7.685	10	0.768			
	总数	10.950	19				

表 2 高水平样品的均匀性检验结果

指标名称	方差来源	平方和	自由度	均方	F	P 值	F_{α}
GLU	组间	0.067	9	0.007	0.325	0.947	3.02
	组内	0.229	10	0.023			
	总数	0.296	19				
CHO	组间	0.008	9	0.001	1.138	0.419	3.02
	组内	0.008	10	0.001			
	总数	0.015	19				
TG	组间	0.001	9	0.000	1.815	0.183	3.02
	组内	0.001	10	0.000			
	总数	0.002	19				
K^+	组间	0.008	9	0.001	0.610	0.765	3.02
	组内	0.014	10	0.001			
	总数	0.021	19				
Na^+	组间	2.400	9	0.267	0.389	0.915	3.02
	组内	6.865	10	0.687			
	总数	9.265	19				
Cl^-	组间	1.941	9	0.216	0.791	0.632	3.02
	组内	2.725	10	0.273			
	总数	4.666	19				

表 3 样品稳定性试验结果(P 值)

指标名称	低水平样品 ($n=6$)	判定结果	高水平样品 ($n=6$)	判定结果
GLU	0.09	稳定	0.58	稳定
CHO	0.13	稳定	0.18	稳定
TG	0.59	稳定	0.11	稳定
K^+	0.07	稳定	0.13	稳定
Na^+	0.15	稳定	0.16	稳定
Cl^-	0.41	稳定	0.37	稳定

2.2 数据正态性检验及统计量结果 对能力验证结果数据进行单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验, $P < 0.05$ 时, 数据呈正态性分布, $P \geq 0.05$ 时, 数据不呈正态性分布。结果显示, 所有指标的 Kolmogorov-Smirnov 检验 P 值均大于 0.05, 数据呈正态性分布。5 个样品能力验证结果的统计量见表 4。

表 4 能力验证结果的统计量

指标名称	参加数量	均值	标准差	K-S 检验 P 值	上限	下限
GLU1	42	6.17	0.24	0.336	6.79	5.55
GLU2	42	15.46	0.60	0.756	17.00	13.91
GLU3	42	6.19	0.26	0.782	6.81	5.57
GLU4	42	15.55	0.65	0.576	17.10	13.99
GLU5	42	15.51	0.51	0.997	17.06	13.96
CHO1	42	4.11	0.17	0.773	4.52	3.70
CHO2	42	7.36	0.30	0.914	8.10	6.63
CHO3	42	4.12	0.18	0.951	4.53	3.71
CHO4	42	7.37	0.28	0.999	8.11	6.63
CHO5	42	7.35	0.26	0.698	8.09	6.62
TG1(去 FG)	6	1.01	0.03	0.893	1.26	0.76
TG2(去 FG)	6	0.95	0.03	0.990	1.18	0.71
TG3(去 FG)	6	1.02	0.02	0.956	1.27	0.76
TG4(去 FG)	6	0.95	0.03	0.896	1.19	0.71
TG5(去 FG)	6	0.95	0.03	0.936	1.19	0.72
TG1(不去 FG)	37	1.09	0.05	0.740	1.37	0.82
TG2(不去 FG)	37	2.87	0.21	0.183	3.58	2.15
TG3(不去 FG)	37	1.10	0.05	0.494	1.37	0.82
TG4(不去 FG)	37	2.89	0.21	0.121	3.61	2.16
TG5(不去 FG)	37	2.91	0.15	0.508	3.63	2.18
$K^+ 1$	33	4.02	0.13	0.327	4.52	3.52
$K^+ 2$	33	6.07	0.32	0.296	6.57	5.57
$K^+ 3$	33	4.03	0.13	0.263	4.53	3.53
$K^+ 4$	33	6.07	0.33	0.172	6.57	5.57
$K^+ 5$	33	6.11	0.32	0.414	6.61	5.61
$Na^+ 1$	33	142.29	3.32	0.939	146.29	138.29
$Na^+ 2$	33	158.27	3.30	0.971	162.27	154.27
$Na^+ 3$	33	142.67	3.15	0.752	146.67	138.67
$Na^+ 4$	33	158.05	3.97	0.830	162.05	154.05
$Na^+ 5$	33	158.91	4.11	0.998	162.91	154.91
$Cl^- 1$	33	95.87	3.42	0.917	100.67	91.08
$Cl^- 2$	33	113.92	6.63	0.124	119.61	108.22
$Cl^- 3$	33	96.57	3.65	0.854	101.40	91.74
$Cl^- 4$	33	113.25	4.04	0.388	118.91	107.59
$Cl^- 5$	33	113.90	4.43	0.626	119.60	108.21

2.3 评价结果 除 TG 满意率为 100% 外, 其余 所有指标均出现不满意的结果, 评价结果见表 5。

表 5 能力验证评价结果

指标名称	回报结果数	满意结果数	满意率(%)	不满意的实验室代码
GLU	42	41	97.6	901
CHO	42	41	97.6	373
TG	43	43	100	-*
K^+	33	30	90.9	022,725,856
Na^+	33	24	72.7	022,186,250,373,725,856,878,901,939
Cl^-	33	28	84.8	250,536,679,902,961

注: * 表示无实验室代码。

3 讨论 在本研究中,各实验室的血糖定量采用了葡萄糖氧化酶法(GOD)和己糖激酶法(HK)两种检测方法,统计分析后发现这两种方法检测结果的差异无统计学意义,因此,没有对这两种检测方法进行分组评价。TG测定方法分为去游离甘油酶法和不去游离甘油酶法。不去游离甘油酶法不能消除样本中游离甘油的影响,会导致TG的测定结果偏高^[9]。本研究中两种方法测定TG值的差异有统计学意义,因此,将两种方法进行分组统计分析和评价。其余指标均分别采用相同的检测方法,未进行分组统计分析和评价。

中国卫计委临检中心2016年GLU, CHO, TG, K^+ , Na^+ , Cl^- 的室间质量评价标准分别为靶值 $\pm 10\%$, 靶值 $\pm 10\%$, 靶值 $\pm 25\%$, 靶值 $\pm 0.5\text{mmol/L}$, 靶值 $\pm 4\text{mmol/L}$ 和靶值 $\pm 5\%$, 与本研究中参照的美国临床实验室改进法案(CLIA'88)中能力验证的评价标准一致。但是,2017年卫计委临检中心将GLU, CHO, TG, K^+ , Na^+ , Cl^- 的室间质量评价标准分别修订为靶值 $\pm 7\%$, 靶值 $\pm 9\%$, 靶值 $\pm 14\%$, 靶值 $\pm 6\%$ 和靶值 $\pm 4\%$, Cl^- 的评价标准不变。按照修改后的标准来评价本研究中的数据,除 Na^+ 的满意率提升为90.9%以及 Cl^- 的满意率不变外,其余指标的满意率均下降,不满意实验室数量增加。很明显,卫计委修订后的GLU, CHO, TG和 K^+ 的评价标准更为严格,而 Na^+ 的评价标准却变的宽松。对于美国CLIA'88的评价标准和中国卫计委临检中心的评价标准,哪个是最科学、最适合的标准仍需要在实践中去论证。

本研究中的6项生化指标,只有TG的满意率为100%,其余均有不满意的结果。电解质的满意率普遍较低,以 Na^+ 为最低。被评价为不满意的结果一定是那些与靶值偏差较大的结果,实验室应采取措施纠正偏差,也可以申请测量审核进行再次评价。实验室应保留对不满意结果所采取的纠正措施及产生效果的相关记录,以供监管者审阅。

参考文献:

- [1] 党 珊,杨 飞,吕宏军,等. GIP受体抑制剂对诱导的糖尿病小鼠糖脂代谢的研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(5):41-43,47.
Dang S, Yang F, Lü HJ, et al. Study on glycolipid metabolism of mice with diabetes induced by peptide receptor antagonist pro3(GIP)[J]. J Mod Lab Med, 2017,32(5):41-43,47.
- [2] 程俊杰,李 静,梁西强,等. 高血压并发脑梗死患者不同血脂分层下病死率的分析研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(3):97-100.
Cheng JJ, Li J, Liang XQ, et al. Significance on cerebral infarction's fatality rate for the retrospective a-

nalys of hypertension under serum lipids layer management[J]. J Mod Lab Med, 2017,32(3):97-100.

- [3] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. GB/T 28043-2011/ISO 13528:2003. 利用实验室间比对进行能力验证的统计方法[S]. 北京:中国标准出版社,2011.
General Administration of Quality Supervision Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, Standardization Administration of the People's Republic of China. GB/T 28043-2011/ISO 13528. Statistical methods for use in proficiency testing by inter-laboratory comparisons [S]. Beijing: China Standards Press, 2011.
- [4] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. GB/T 27043-2012/ISO/IEC 17043:2010. 合格评定-能力验证的通用要求[S]. 北京:中国标准出版社,2011.
General Administration of Quality Supervision Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, Standardization Administration of the People's Republic of China. GB/T 27043-2012/ISO/IEC 17043:2010. Conformity assessment-general requirements for proficiency testing [S]. Beijing: China Standard Press, 2011.
- [5] 中国合格评定委员会. CNAS-CL03 能力验证提供者认可准则[S]. 北京:中国标准出版社,2010.
China National Accreditation Service for Conformity Assessment. CNAS-CL03 Accreditation criteria for proficiency testing providers[S]. Beijing: China Standards Press, 2010.
- [6] 中国合格评定委员会. CNAS-GL03 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S]. 北京:中国标准出版社,2015.
China National Accreditation Service for Conformity Assessment. CNAS-GL03 Guidance on evaluating the homogeneity and stability of samples used for proficiency testing [S]. Beijing: China Standard Press, 2015.
- [7] CNAS-GL02 能力验证结果的统计处理和能力评价指南[S]. 北京:中国标准出版社,2006.
China National Accreditation Service for Conformity Assessment. CNAS-GL02 Guidance on statistic treatment of proficiency testing results and performance evaluation[S]. Beijing: China Standard Press, 2006.
- [8] 程开书,孙建民,方 兰. 血清肌酐两种测定方法偏倚的比较[J]. 检验医学与临床,2013,10(16):2092-2093,2095.
Cheng KS, Sun JM, Fang L. Comparison the bias of two methods in detecting serum creatinine[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2013,10(16):2092-2093, 2095.
- [9] 向哲邑,吴佳丽,胡 敏. 临床实验室的血脂检测与管理[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(6):421-424.
Xiang ZY, Wu JL, Hu M. Blood lipid profiling and management in clinical laboratory[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2017,40(6):421-424.

收稿日期:2018-03-20

修回日期:2018-04-10