

临床实验室血浆抗凝蛋白 S 活性检测日间精密度与凝血因子Ⅷ, IX定量限的性能验证方法学评估及改善方案研究

王星皓^{1,2}, 胡高峰¹, 许成山¹, 彭明婷^{1,2} (1. 北京医院 / 国家老年医学中心, 国家卫生健康委临床检验中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 北京协和医学院 / 中国医学科学院, 北京 100730)

摘要: **目的** 针对抗凝蛋白 S (PS)、凝血因子Ⅷ活性 (FⅧ:C) 和凝血因子Ⅸ活性 (FⅨ:C) 检测性能验证中存在的问题, 探讨 PS 活性检测日间精密度验证的改进方案, 以及 FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测定量限 (LoQ) 的验证方案。**方法** 使用 Sysmex CN-6000 及配套试剂, 使用低值和高值质控品作为研究样品。参考美国临床和实验室标准协会 (CLSI) EP15-A3 文件, 使用三种试剂准备方式 (说明书方式、仪器操作手册方式和改进方式) 进行 PS 活性检测日间精密度验证研究。说明书要求方式即完全参照产品说明书开展; 仪器操作手册方式在其基础上将所需试剂于仪器中静置 30min 后用于检测; 改进方式在产品说明书基础上对所需试剂进行混合分装。研究同一批号试剂检测同一样品的瓶间差异, 以国家卫生健康委临床检验中心 (NCCL) 室间质评 (EQA) 可接受范围作为评价标准。参考 CLSI EP25 文件, 验证产品说明书方式与改进方式复溶试剂的机载稳定性。参考 CLSI EP17-A2 文件、WS/T 514-2017《临床检验方法检出能力的确立和验证》和国际血液学标准化委员会 (ICSH) 指南, 进行 FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测 LoQ 验证。研究结果均以满足产品说明书要求为验证通过。**结果** 参照产品说明书与仪器操作手册进行 PS 活性检测精密度验证, 日间精密度 ($CV_{\text{日间}}$: 12.9% ~ 21.6%) 均超出产品说明书要求 (高值水平的 $CV_{\text{批内}}$, $CV_{\text{日间}}$ 均 < 10%; 低值水平的 $CV_{\text{批内}}$, $CV_{\text{日间}}$ 均 < 20%)。应用改进方式的日间精密度验证结果 ($CV_{\text{日间}}$: 2.9% 和 4.5%) 符合产品说明书要求。试剂瓶间差异超出 EQA 可接受范围。改进方式纠正了试剂机载稳定性验证结果 (相对偏差: -4.24% ~ 9.97%) 符合产品说明书 (高值水平 < 10%, 低值水平 < 20%)。FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测的 LoQ 验证通过范围均符合厂商声明 (FⅧ:C: 0.75% ~ 1.46%, 0.74% ~ 1.40%; FⅨ:C: 0.71% ~ 1.27%, 0.70% ~ 1.32%)。**结论** 提供了改善 PS 活性检测日间精密度的改进方式, 并提供了 FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测的 LoQ 验证方案, 以供临床实验室参考。

关键词: 抗凝蛋白 S; 凝血因子; 日间精密度; 定量限; 性能验证

中图分类号: R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-195-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.037

Study on the Methodological Evaluation and Improvement for the Performance Verification of Inter-day Precision in Plasma Anticoagulant Protein S Activity Assay and Limits of Quantitative of Coagulation Factors Ⅷ and Ⅸ

WANG Xinghao^{1,2}, HU Gaofeng¹, XU Chengshan¹, PENG Mingting^{1,2} (1. *Beijing Hospital / National Center of Gerontology, National Center for Clinical Laboratories, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China*; 2. *Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China*)

Abstract: **Objective** To discuss the improvement for the verification of inter-day precision of PS activity assay and the verification protocol for limits of quantitative of FⅧ:C and FⅨ:C assay, aiming at the problems in the performance verification of anticoagulant protein S (PS), coagulation factor Ⅷ activity (FⅧ:C) and coagulation factor Ⅸ activity (FⅨ:C) assay. **Methods** SYSMEX CN-6000 and supporting reagents were used, and low- and high-value quality control (QCs) were used as the study samples. Following the American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document EP15-A3, an inter-day precision verification study of the PS activity assay was performed with three reagent preparation methods designed (specification-required method, instrument's manual method and improved method). The specification-required method was carried out completely according to the specification, and the instrument manual method involved allowing the required reagents to stand in the device for 30 minutes based on the specification-required method, and the improved method mixed and dispensed the reagents needed to be based on the specification-required method. To study the bottle variation of the same batch of reagents

基金项目: 国家自然科学基金 (81772254)。

作者简介: 王星皓 (2000-), 男, 硕士在读, 研究方向: 临床血液学检验标准化, E-mail: wxh1050@foxmail.com。

通讯作者: 彭明婷, 研究员, 主要从事临床血液、体液学检验质量控制和标准化研究, E-mail: mtpeng@nccl.org.cn。

for the same sample, the acceptable range of external quality assessment (EQA) of the National Center for Clinical Laboratories (NCCL) was used as the evaluation standard. Following the CLSI EP25 document, the PS activity assay reagent onboard stability verification was performed with the specification-required method and the improved method. Following the CLSI EP17-A2 document, WS/T 514-2017 “Establishment and Verification of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures” and the International Committee for Standardization in Hematology (ICSH) guidelines, the LoQ for FVIII: C and FIX: C assays was verified. The verification results were passed if the requirements of the specification were met. **Results** The verification result of inter-day precision (CV_{WL} : 12.9% ~ 21.6%) of PS activity assay according to the specification method and the instrumental manual method exceeded the requirements of the specification ($<10\% CV_{WL}$ at high levels, $<20\% CV_{WL}$ at low levels). The results of inter-day precision verification with the improved method (CV_{WL} : 2.9% and 4.5%) were consistent with the requirements of the specification. The bottle variation exceeded the acceptable range of EQA. The improved method corrected the reagent on-board stability verification results of reagents (relative deviations of $-4.24\% \sim 9.97\%$) by the specifications (high levels $<10\%$, low levels $<20\%$). The LoQ verification results for F VIII :C and F IX :C assay were by the product specifications (F VIII :C: 0.75% ~ 1.46% and 0.74% ~ 1.40%; F IX :C: 0.71% ~ 1.27% and 0.70% ~ 1.32%). **Conclusion** An improved method to improve the inter-day precision of PS activity detection is provided, and LoQ verification protocol for F VIII :C and F IX :C assay is provided for clinical laboratory reference.

Keywords: anticoagulant protein S (PS); coagulation factor; inter-day precision; limit of quantification (LoQ); performance verification

国际血液学标准化委员会 (International Council for Standardization in Haematology, ICSH) 指南建议临床实验室基于使用的凝血分析仪对出凝血检验项目进行性能验证^[1-4]。抗凝蛋白 S (anticoagulant protein S, PS) 活性检测被推荐用于遗传性易栓症的病因诊断, 其临床检测量也在逐年上升^[5-8], 但是国家卫生健康委临床检验中心 (NCCL) 2017 年对全国 50 家实验室的 PS 活性检测的调查结果表明, 仅有 60% 的实验室开展了性能验证, 并且各实验室的室内质控 (IQC) 的变异系数 (CV) 差异较大: 1.8% ~ 24.8%, 提示 PS 活性检测质量控制较差^[9-11]。

凝血因子 VIII (factor VIII activity, F VIII :C) 和 IX 活性 (factor IX activity, F IX :C) 的定量限 (limit of quantitation, LoQ) 对中间型和重型血友病的分型诊断至关重要, ICSH 指南建议当 F VIII :C, F IX :C 检测的 LoQ $< 1\%$ 时才能应用于血友病诊断^[12-15]。美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 发布的 EP17-A2 文件提供了定量检测项目的 LoQ 验证方案和评价方式, 但是尚未应用于 F VIII :C 和 F IX :C 检测^[2,16]。

本课题组在开展新仪器 Sysmex CN-6000 的出凝血检验项目性能验证过程中, 发现 PS 活性检测日间精密度 F VIII :C 和 F IX :C 检测的性能验证方案并不完善, 可能对仪器性能评价和临床检测产生影响。因此本研究对性能验证中发现的 PS 活性检测日间精密度和 F VIII :C, F IX :C 定量限性能验证相关问题开展研究, 为改善临床 PS 活性检测的质量控制和 F VIII :C 和 F IX :C 检测的 LoQ 验证提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验样品 使用 Sysmex 配套校准品 (货号: ORKL17)、低值质控品 (货号: ORKE41)、高值质控品 (货号: OUPZ17) (德国西门子公司)。

1.2 仪器和试剂 Sysmex CN 6000 全自动凝血分析仪及配套试剂 (日本希森美康公司)。

1.3 方法

1.3.1 PS 活性检测精密度: 参考 CLSI EP15-A3 文件, 制定精密度验证方案。使用同一批号试剂, 使用三种试剂准备方式: ①说明书要求方式: 完全参考产品说明书进行; ②仪器操作手册方式: 在说明书基础上, 将复溶试剂在仪器中稳定 30min 后再用于检测; ③改进方式: 在说明书基础上, 混合分装所需试剂, 无需在仪器中稳定。选择 2 个水平质控品, 每天各检测 5 次, 连续检测 5 天, 经 Grubb's 离群值检验后, 记录检测结果均值 (\bar{x})、标准差 (s)、变异系数 (CV); 使用单因素方差分析 (ANOVA) 计算精密度 ($CV_{批内}$ 和 $CV_{日间}$); 结果满足产品说明书要求 ($CV_{要求}$) 则验证通过, 结合 CLSI EP15-A3 文件的 F 因子附表, 计算说明书要求的验证上限 (upper verification limit, UVL), $UVL = F \times CV_{要求}$ ^[17]。

1.3.2 PS 活性检测试剂瓶间差异: 参考产品说明书, 将同一批号试剂分为两套, 分别检测 2 个水平同一质控品各 5 次, 计算每次检测结果 (x_1 和 x_2) 的绝对偏差和相对偏差。绝对偏差 $= x_2 - x_1$, 相对偏差 $= \frac{x_2 - x_1}{x_1}$, 参考 NCCL 的 EQA 可接受范围 (靶值 $> 40\%$ 时, 相对偏差为 25%; 靶值 $\leq 40\%$ 时, 绝对偏差为 $\pm 10\%$) 作为试剂瓶间差异评价标准。

1.3.3 PS 活性检测试剂机载稳定性: 厂商声明 PS 活性检测试剂在仪器中的稳定性可达 6h。参考 CLSI

EP25 文件, 本研究制定试剂机载稳定性的验证方案: 使用同一批号试剂, 使用说明书要求和改进方式准备试剂, 方法同上。选择 2 个水平质控品, 在 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6h ($t_0 \sim t_6$) 连续检测, 于 t_0 时刻重复检测 6 次, 计算检测结果均值 \bar{x}_0 ; $t_1 \sim t_6$ 时刻各重复检测 5 次, 计算检测结果的均值 $\bar{x}_1 \sim \bar{x}_6$ 。计算 $\bar{x}_1 \sim \bar{x}_6$ 与 \bar{x}_0 的相对偏差, 相对偏差 $= \frac{\bar{x}_i - \bar{x}_0}{\bar{x}_0} \times 100\%$ 。相对偏差满足产品说明书要求 (高值水平 $< 10\%$, 低值水平 $< 20\%$) 则验证通过^[18-19]。

1.3.4 FⅧ :C 和 FⅨ :C 检测定量限 (LoQ) : 参考 CLSI EP17-A2 文件和 WS/T 514-2017《临床检验方法检出能力的确立和验证》^[20], 使用同一批号试剂, 按照产品说明书进行试剂准备。使用 OVB 缓冲液分别稀释校准品 100 倍和 80 倍获得待测样品, 计算出待测样品的 FⅧ :C 和 FⅨ :C 理论值。每天对 2 个水平样品重复检测 4 次, 连续检测 3 天, 共计 24 个检测数据量, 计算检测结果的 \bar{x} , s , CV 。评价方式①: 参考 CLSI EP17-A2 文件, 计算检测结果均值与理论值的绝对偏差和相对偏差, 使用 Westgard 模型: $TEa = |Bias| \pm 2s$ (Bias: 绝对偏差; s : 标准差), 计算允许总误差 (TEa), 使用 TEa 计算通过范围^[16]。评价方式②: 参考 ICSH 指南, 以相对偏差 $< 20\%$ 计算通过范围^[2]。绝对偏差 $= \bar{x} - \text{理论值}$, 相对偏差 $= \frac{\bar{x} - \text{理论值}}{\text{理论值}} \times 100\%$ 。参 考

表 1 PS 活性检测精密度验证结果

项目	说明书要求方式		仪器操作手册		改进方式	
	高值水平	低值水平	高值水平	低值水平	高值水平	低值水平
PS 活性检测 ($\bar{x} \pm s$, %)	75.30 \pm 9.21	34.80 \pm 6.98	87.92 \pm 10.67	42.71 \pm 8.33	79.00 \pm 2.21	38.31 \pm 1.69
$CV_{\text{批内}}$ (%)	7.2	8.4	6.8	6.7	2.9	3.8
$CV_{\text{日间}}$ (%)	13.0	21.6	12.9	21.2	2.9	4.5
说明书要求 ($CV\%$)	10	20	10	20	10	20
UVL ($CV\%$)	13	26	13	26	13	26

注: UVL: 验证上限, 以 $CV\%$ 表示。

2.2 PS 活性检测试剂瓶间差异 本研究将同一批号的试剂分成 2 套, 对同一样品的检测结果分别记为 x_1 和 x_2 , 计算绝对偏差和相对偏差。试剂瓶间差异 (相对偏差: 26.90% \sim 52.45%; 绝对偏差: 10.30% \sim 36.50%) 超出 NCCL 室间质评的可接受范围 (PS 活性值 $> 40\%$ 时, 相对偏差为 25%; PS 活性值 $\leq 40\%$ 时, 绝对偏差为 $\pm 10\%$)。试剂瓶间差异结果见表 2。

2.3 PS 活性检测试剂机载稳定性 原始数据

CLSI EP17-A2 文件, 检测结果在通过范围内的记作“有效数据”, 当显著性水平 $\alpha = 0.05$, 检测数据量为 24 时, 要求“有效数据”占比 $> 85\%$ (20/24), 同时 FⅧ :C 和 FⅨ :C 理论值满足产品说明书要求 (FⅧ :C 和 FⅨ :C 的 LoQ 均为 0.9%) 作为 LoQ 验证通过标准。

1.4 统计学分析 采用 Excel 和 SPSS 26.0 软件进行数据分析。对原始数据进行 Grubb’s 离群值检验和正态性检验。使用单因素方差分析 (ANOVA) 计算 PS 活性检测精密度, 使用相对偏差和绝对偏差评价 PS 活性检测试剂瓶间差异, 使用相对偏差评价 PS 活性检测试剂机载稳定性, 使用方差齐性检验 (F 检验) 判断两组试剂机载稳定性数据的差异是否具有统计学意义。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PS 活性检测精密度 原始数据无离群值。精密度验证结果中 PS 活性检测的 $CV_{\text{批内}}$ 均满足产品说明书。使用说明书要求和仪器操作手册方式得到的 $CV_{\text{日间}}$ 不符合产品说明书要求; 应用本研究制定的改进方式后, 有效改善了 PS 活性检测的 $CV_{\text{日间}}$, 符合产品说明书要求 (高值水平的 $CV_{\text{批内}}$ 和 $CV_{\text{日间}}$ 均 $< 10\%$, 低值水平的 $CV_{\text{批内}}$ 和 $CV_{\text{日间}}$ 均 $< 20\%$)。PS 活性检测精密度验证结果见表 1。

无离群值。使用说明书要求方式的相对偏差为 $-13.53\% \sim 30.49\%$, 不满足产品说明书; 使用改进方式相对偏差为 $-4.24\% \sim 9.97\%$, 满足产品说明书 (高值水平相对偏差 $< 10\%$, 低值水平相对偏差 $< 20\%$)^[21]。结果见表 3 和图 1。方差齐性检验 (F 检验) 结果表明机载稳定性验证结果的差异具有统计学意义 (高值水平: $F = 7.34$, $P = 0.014$; 低值水平: $F = 10.66$, $P = 0.006$), 本研究制定的改进方式纠正了机载稳定性验证结果。

表 2 PS 活性检测试剂瓶间差异

次数	PS 活性检测 ($x_1\%$)	PS 活性检测 ($x_2\%$)	相对偏差 (%)	绝对偏差 (%)
1	64.80	85.30	31.64	20.50
2	69.50	93.00	33.81	23.50
3	70.10	98.60	40.66	28.50
4	72.20	108.70	50.55	36.50
5	61.70	78.30	26.90	16.60
6	28.40	40.90	44.01	12.50
7	30.90	46.80	51.46	15.90
8	31.20	47.00	50.64	15.80
9	34.70	52.90	52.45	18.20
10	28.50	38.80	36.14	10.30

注： $x_1\%$ ， $x_2\%$ ：2套试剂PS活性检测结果，单位为%。

表 3 PS 活性检测试剂机载稳定性

时刻 (h)	说明书要求方式						时刻 (h)	改进方式					
	PS 活性检测 ($\bar{x}_i\%$)		相对偏差 (%)		绝对偏差 (%)			PS 活性检测 ($\bar{x}_i\%$)		相对偏差 (%)		绝对偏差 (%)	
	高值	低值	高值	低值	高值	低值		高值	低值	高值	低值	高值	低值
0	75.73	31.71	0.00	0.00	0.00	0.00	0	85.98	42.08	0.00	0.00	0.00	0.00
1	75.02	27.86	-0.94	-12.14	-0.71	-3.85	1	88.42	43.02	2.83	2.23	2.44	0.94
2	66.44	27.42	-12.27	-13.53	-9.29	-4.29	2	82.34	42.18	-4.24	0.23	-3.64	0.10
3	74.14	31.30	-2.10	-1.30	-1.59	-0.41	3	89.78	46.28	4.42	9.97	3.80	4.20
4	86.34	41.38	14.01	30.49	10.61	9.67	4	86.74	43.52	0.88	3.41	0.76	1.44
5	85.44	38.38	12.82	21.03	9.71	6.67	5	91.26	43.98	6.14	4.51	5.28	1.90
6	67.08	30.94	-11.42	-2.43	-8.65	-0.77	6	88.46	45.54	2.88	8.21	2.48	3.46

注： $\bar{x}_i\%$ ：每时刻PS活性检测结果均值，单位为%。

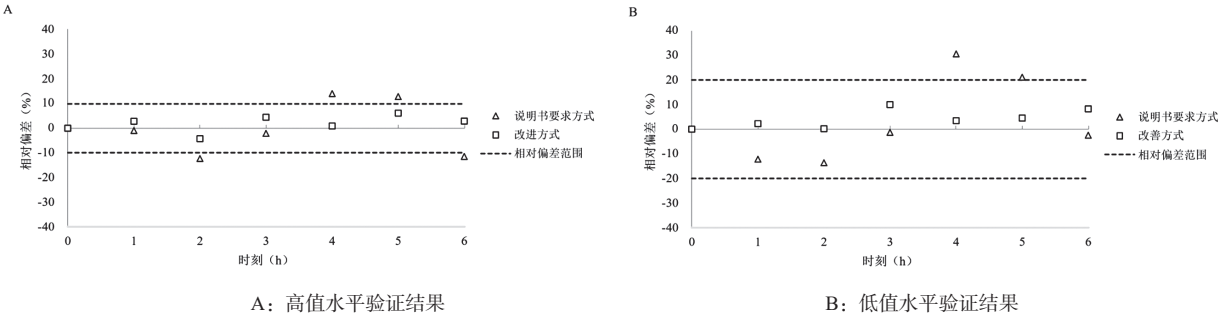
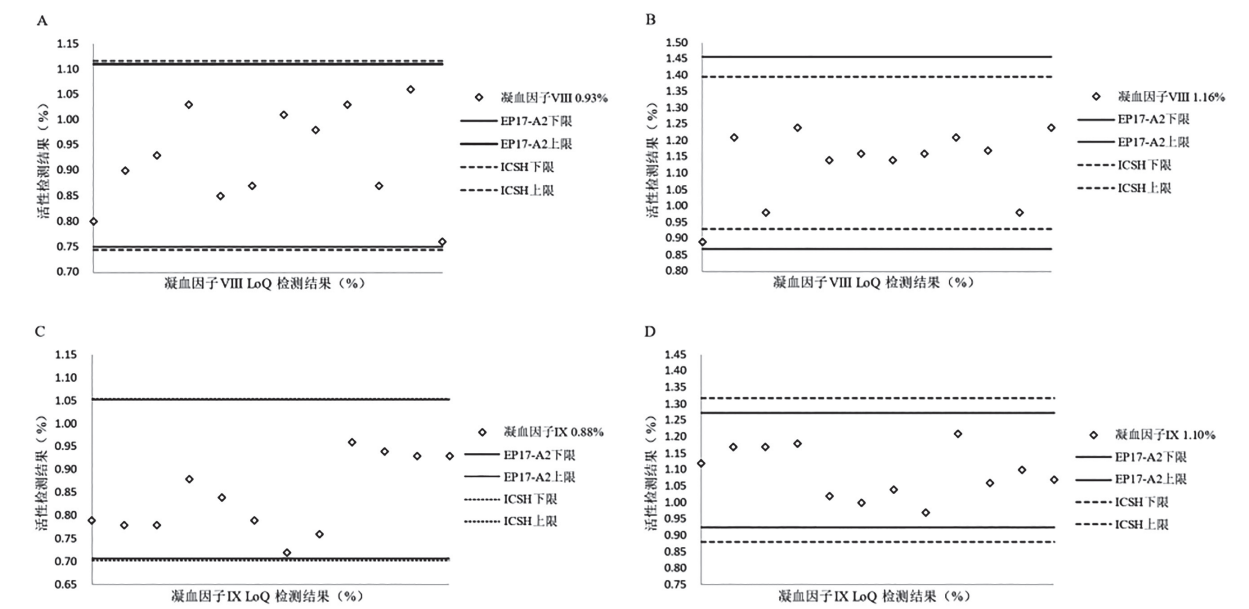


图 1 PS 活性检测试剂机载稳定性验证结果图

2.4 FⅧ:C和FⅨ:C检测定量限 FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ验证结果有效数据占比均>85%(其中CLSI EP17-A2有效数据:FⅧ:C 24/24,FⅨ:C 24/24; ICSH有效数据:FⅧ:C 23/24,FⅨ:C 24/24), FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ理论值符合产品说明书要求(说明书要求FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ均为0.9%)。FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ验证结果见表4和图2。

表 4		FⅧ :C 和 FⅨ :C 检测定量限验证结果								
项目	理论值 (%)	凝血因子活性 ($\bar{x} \pm s$, %)	CV %	绝对偏差	相对偏差 (%)	TEa	ICSH 通过范围		CLSI EP17-A2 通过范围	
							下限	上限	下限	上限
FⅧ :C	0.93	0.92 ± 0.09	10.15	-0.01	-0.6	0.19	0.74	1.12	0.75	1.11
	1.16	1.13 ± 0.11	9.69	-0.04	-3.1	0.25	0.93	1.40	0.87	1.46
FⅨ :C	0.88	0.84 ± 0.08	9.40	-0.04	-4.4	0.20	0.70	1.06	0.71	1.05
	1.10	1.09 ± 0.07	6.86	-0.01	-0.7	0.16	0.88	1.32	0.93	1.27

注：理论值：FⅧ:C和FⅨ:C的LoQ计算值，单位为%。



A: 凝血因子Ⅷ活性 0.93% 的验证结果; B: 凝血因子Ⅷ活性 1.16% 的验证结果; C: 凝血因子Ⅸ活性 0.88% 的验证结果; D: 凝血因子Ⅸ活性 1.10% 的验证结果。

图2 FⅧ:C和FⅨ:C检测LoQ验证结果

3 讨论

PS检测对遗传性易栓症的初筛具有重要作用^[7-8], 2017年NCCL的全国调查显示, 国内以PS活性检测为主, 但是其性能验证与实验室内质量管理仍有不足^[10]。本研究发现PS活性检测的日间精密度不符合产品说明书, 并进行了原因排查与纠正。FⅧ:C和FⅨ:C检测作为临床血友病诊断与分型的重要依据^[14], 应具备可靠的临床检测能力。但是产品说明书中并未提供FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ验证方案, 本研究通过对规范化文件进行系统梳理和实验验证, 提出了FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ验证方案。

目前,PS活性检测的质量控制仍需进一步加强。本研究在深入排查PS活性检测 $CV_{\text{日间}}$ 不满足产品说明书的原因时, 首先发现产品说明书与仪器操作手册中对试剂准备的要求不同, 但是后者并没有改善PS活性检测的日间精密度。进一步研究发现, 说明书标示PS活性检测试剂开盖后在4℃条件下

仅能储存3天, 因此5天的精密度验证需要使用不同瓶试剂进行。经实验证明, 同一批号的不同瓶试剂对一样品的检测结果存在差异, 因此推测试剂瓶间差异可能是精密度验证不通过的原因。使用本研究制定的改进方式(混合分装试剂), 减小了试剂瓶间差异, 改善了PS活性检测的精密度($CV_{\text{批内}}$ 为2.9%和3.8%; $CV_{\text{日间}}$ 为2.9%和4.5%), 并且其试剂机载稳定性符合产品说明书要求。根据2017年NCCL的全国调查, 76%的实验室PS活性检测临床样本量<100份/月, 最大样本量不超过1000份/月^[10-11], 而目前主流检测系统的PS活性检测试剂理论测试数为5~36测试/瓶, 因此本研究制定的改善方式可以满足大部分临床实验室应用, 有利于加强PS活性检测的质量控制。

临床对FⅧ:C和FⅨ:C检测能力的可靠性要求较高^[2,14], 但是产品说明书未提供FⅧ:C和FⅨ:C检测的LoQ验证方案, 此外已发表的相关研究未考虑到日间变异的影响, 而日间变异是检

测结果的重要误差来源^[15-16,20]。本研究参考 CLSI EP17-A2 和 WS/T 514-2017《临床检验方法检出能力的确立和验证》设计的 FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测 LoQ 验证方案,兼顾了批内与日间变异;并且方案中 2 种评价方式的 LoQ 验证结果均符合产品说明书的要求。因此本研究提出的验证方案可以为临床实验室进行 FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测 LoQ 验证提供参考^[2,16,20]。

本研究的局限性在于,所提出的 PS 活性检测改进方式,更适用于单瓶试剂检测数较少和临床标本量不大的情况,随着临床需要的增长和厂商的技术升级,可能需要进一步完善。

总之,本研究针对在进行仪器规范性能验证过程中发现的 PS 日间精密度不符合要求,以及说明书未提供 FⅧ:C 和 FⅨ:C 检测 LoQ 验证方案的问题,通过系统查找原因、梳理规范化文件和实验验证,提出了可供参考的适宜的解决方案,有助于临床实验室进一步提高检测质量。

参考文献:

- [1] GARDINER C, COLEMAN R, DE MAAT M P M, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the evaluation of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 1: Instrument-specific issues and commonly used coagulation screening tests [J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2021, 43(2):169-183.
- [2] GARDINER C, COLEMAN R, DE MAAT M P M, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the verification of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 2: Specialist tests and calibrated assays [J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2021, 43(5): 907-916.
- [3] 罗国菊,寿炜龄,陈倩,等.CN-3000 全自动血凝仪检测凝血七项的性能验证[J].标记免疫分析与临床,2022,29(7):1204-1208.
LUO Guoju, SHOU Weiling, CHEN Qian, et al. A performance verification of CN-3000 automatic blood coagulation analyzer for seven routine blood coagulation tests [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2022, 29(7): 1204-1208.
- [4] 侯军林,赵旭宏,张曼.两种血凝分析仪检测系统性能验证及结果比对[J].中华医学杂志,2011,91(16):1139-1142.
HOU Junlin, ZHAO Xuhong, ZHANG Man. Comparison and evaluation of testing results for two different coagulation analyzers[J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(16): 1139-1142.
- [5] 宋文良,许巍.儿童易栓症的诊断思路[J].中国小儿急救医学,2023,30(10):736-740.
SONG Wenliang, XU Wei. Diagnostic thought of pediatric thrombophilia [J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2023, 30(10):736-740.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J].中华血液学杂志,2021,42(11):881-888.
Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia(2021) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2021,42(11):881-888.
- [7] MIDDELDORP S, NIEUWLAAT R, BAUMANN KREUZIGER L, et al. American society of hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing [J]. Blood Advances, 2023, 7(22): 7101-7138.
- [8] MARLAR R A, GAUSMAN JN, TSUDA H, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021, 19(1): 68-74.
- [9] 曹修娥,苏艳,贾传华,等.HemoCELL 全自动血凝流水线检测抗 Xa、蛋白 C 和蛋白 S 活性的性能评价[J].中国医学装备,2022,19(1):53-56.
CAO Xiu'e, SU Yan, JIA Chuanhua, et al. Performance evaluation of HemoCELL automation coagulation assembly line in detecting the activities of anti-Xa, P-C and P-S[J]. China Medical Equipment, 2022, 19(1): 53-56.
- [10] 刘秀丽,周文宾,李臣宾,等.抗凝蛋白检测现状全国性调查与分析[J].中华医学杂志,2017,97(22):1699-1704.
LIU Xiuli, ZHOU Wenbin, LI Chenbin, et al. Study and analysis of National current status and problems of anticoagulant proteins assay[J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(22): 1699-1704.
- [11] 虞红燕,刘禹,郁大伟,等.2015 ~ 2017 年上海地区人群血浆 PC 和 PS 活性检测情况的调查分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):154-157.
YU Hongyan, LIU Yu, YU Dawei, et al. Investigation and analysis of plasma PC and PS activities in Shanghai population from 2015 to 2017[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 154-157.
- [12] VAN MOORT I, MEIJER P, PRIEM-VISSER D, et al. Analytical variation in factor VIII one-stage and chromogenic assays: Experiences from the ECAT external quality assessment programme[J]. Haemophilia, 2019, 25(1): 162-169.
- [13] 刘禹,许冠群,戴菁,等.凝血因子Ⅷ活性检测现状及发展趋势[J].中华检验医学杂志,2022,45(10):1010-1016.
LIU Yu, XU Guanqun, DAI Jing, et al. Current status and development trend of coagulation factor VIII activity[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2022, 45(10): 1010-1016.
- [14] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组.血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(5):364-370.
Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Society of Chinese Medical Association, Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Consensus of Chinese experts on the diagnosis and treatment of hemophilia (version 2017) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2017, 38(5): 364-370.

- [15] 李敏, 寿玮龄, 范连凯, 等. 一期凝固法凝血因子Ⅷ活性检测医学决定水平的性能验证 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(6): 1015-1020.
LI Min, SHOU Weiling, FAN Liankai, et al. The validation of medical determination level of coagulation factor Ⅷ activity by one-stage coagulation method[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2022, 29(6): 1015-1020.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; approved guideline-Second edition [S]. Wayne: PA, CLSI EP17-A2, 2012.
- [17] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias; approved guideline-Third edition [S]. Wayne: PA, CLSI EP15-A3, 2014.
- [18] GOMEZ-RIOJA R, VON MEYER A, CORNES M, et al. Recommendation for the design of stability studies on clinical specimens[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2023, 61(10): 1708-1718.
- [19] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of stability of in vitro medical laboratory test reagents-Second edition [S]. Wayne: PA, CLSI EP25, 2023.
- [20] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 514-2017: 临床检验方法检出能力的确立和验证 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS/T 514-2017: Establishment and verification of detection capability for clinical laboratory measurement procedures [S]. Beijing: China Standard Publishing House, 2017.
- [21] Sysmex CN-3000 and CN-6000 application guide. Fully Automated Coagulation Analysers CN-3000/CN-6000 [Z]. (2019-02) [http:// www.sysmex-ap.com](http://www.sysmex-ap.com) 2019; 2
收稿日期: 2024-11-12
修回日期: 2024-12-17

(上接第190页)

- [8] 谭玉华, 曹春玲, 张润锋, 等. 时间分辨荧光免疫法检测胎盘生长因子的方法建立及性能评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 112-116, 146.
TAN Yuhua, CAO Chunling, ZHANG Runfeng, et al. Establishment and performance evaluation of a time-resolved fluorescence immunoassay for the detection of placental growth factor[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 112-116, 146.
- [9] 赵红, 杨晓彦. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 及胎盘生长因子与子痫前期关系的研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(8): 941-943.
ZHAO Hong, YANG Xiaoyan. Research progress on the relationship between soluble Fms -like tyrosine kinase -1 and placental growth factor and preeclampsia[J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2022, 54(8): 941-943.
- [10] STEPAN H, GALINDO A, HUND M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. Ultrasound in Obstetrics Gynecology, 2023, 61(2): 168-180.
- [11] National Institute for Health and Care Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio) [EB/OL]. (2016-05-11) <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>.
- [12] 刘栋, 仝慧, 陈斌, 等. 外源性生物素对基于生物素-链霉亲和素化学发光技术干扰的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 161-164.
LIU Dong, TONG Hui, CHEN Bin, et al. Research progress of exogenous biotin interference on chemiluminescence immunoassay based on biotin-avidin system[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 161-164.
- [13] 吴鸿峰, 邓昊, 翁孔燕, 等. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 时间分辨荧光免疫分析法的建立 [J]. 现代免疫学, 2022, 42(5): 375-380.
WU Hongfeng, DENG Hao, WENG Kongyan, et al. Establishment of time-resolved fluoroimmunoassay for soluble fms-like tyrosine kinase 1 [J]. Current Immunology, 2022, 42(5): 375-380.
- [14] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, et al. Testing for biotin interference in in vitro diagnostic devices[EB/OL]. (2020-10-16) <https://www.fda.gov/media/127915/download>.
- [15] Food and Drug Administration. Biotin interference with troponin lab tests - assays subject to biotin interference[EB/OL]. (2022-06-21) <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/biotin-interference-troponin-lab-tests-assays-subject-biotin-interference>.
- [16] Food and Drug Administration. UPDATE: The FDA warns that biotin may interfere with lab tests: FDA safety communication[EB/OL]. (2019-06-10) <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-fda-warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety-communication>.
- [17] LEVINE R J, MAYNARD S E, QIAN Cong, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia[J]. The New England Journal of Medicine, 2004, 350(7): 672-683.
- [18] 曾燕飞, 杨仪心, 周玢莹. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子的比率对疑似子痫前期妇女的预测价值分析 [J]. 世界最新医学信息文摘 (电子版), 2020, 20(19): 190, 192.
ZENG Yanfei, YANG Yixin, ZHOU Binying. Predictive value of the ratio of soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor in women with suspected preeclampsia[J]. World Latest Medicine Information, 2020, 20(19): 190, 192.
收稿日期: 2024-04-01
修回日期: 2024-05-30