

新成生物尿酸检测系统溯源性方案探讨

陈 卫, 周 帅, 韩 帅, 邓志武, 谭 韬(四川省新成生物科技有限责任公司, 成都 611731)

【摘要】 目的 建立新成生物尿酸检测系统的溯源性, 提高用户最终检测结果的准确性, 为检测结果互认提供条件。方法 依据《GB/T 21415-2008/ISO 17511:2003》中的国际标准溯源链式图自建新成生物溯源流程图; 购买参考物质 NIST SRM 909b, 首先将厂商工作校准品溯源至参考物质, 然后将产品校准品溯源至厂商工作校准品, 并计算合成不确定度, 完成新成尿酸产品校准品的量值溯源。结果 通过测定临床新鲜血清标本进行临床比对, 确保参考物质具有互通性, 同时采用 SPSS17.0 进行统计学分析, 以 97% 的预测区间和检测项目 1/4 CLIA'88 总允许误差为标准^[3], 达到量值传递验证要求, 进一步确定不确定度, 完成量值溯源工作。结论 新成生物自建溯源流程成功对产品校准品进行了赋值, 实现了产品校准品的溯源, 提高了新成试剂检测结果的准确性。

【关键词】 NIST SRM 909b; 量值溯源; 尿酸; 线性回归模型; CLIA'88; 新成生物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.21.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)21-2585-02

Experiment report on uric acid tracing by Sinew Bio-technology test CHEN Wei, ZHOU Shuai, HAN Shuai, DENG Zhi-wu, TAN Tao (Sichuan Sinew Bio-technology Co. Ltd. Chengdu 611731, China)

【Abstract】 Objective To create the traceability of Sinew Bio-technology test's uric acid measurement system, and to improve the accuracy of customers' final test results, and to contribute to the mutual recognition of the test results. **Methods** Sinew Bio-technology test's own traceability flow chart was created on the basis of traceability chain map in the "GB/T 21415-2008/ISO 17511:2003" of international standards; reference materials were purchased (NIST SRM 909b). Firstly, the manufacturers' working calibrator was traced to reference material. Then the product calibrator was traced to uric acid working calibrator and the uncertainty of the combination was calculated, and to complete the tracing of the value of uric acid product calibrator made by Sinew Bio-technology test. **Results** Clinical comparisons were made by testing and fresh clinical serum samples, in order to ensure the interoperability of the reference materials. Meanwhile, SPSS17.0 was used to carry out statistical analysis the 1/4 CLIA'88 total allowable error and 97% prediction interval were set as the standard, in order to meet the requirement of value transferring verification, to confirm the uncertainty degree and complete the tracing job. **Conclusion** Sinew Bio-technology test successfully assigns value to the product calibrator due to the creation of self-built traceability process, achieves the tracing of product calibrator and improves the accuracy of the test results of reagents manufactured by Sinew Bio-technology test.

【Key words】 NIST SRM 909b; traceability; uric acid; linear regression model; CLIA'88; Sinew Bio-technology

目前在追求检验结果可靠性时, 非常强调患者检测结果的溯源性和与其他检测系统的可比性, 具有溯源性的检测系统才能保障患者检测结果的追溯性和可比性。新成生物以国际标准溯源链式图为参考自建新成生物溯源流程图, 以购买的国际二级参考物质 NIST SRM 909b 作为厂家一级参考物质, 通过一系列的临床比对试验和统计学分析, 成功完成对产品校准品值的溯源, 提高了新成试剂检测结果的准确性。

1 材料与方 法

1.1 NIST SRM 909b 2009 年购入, 有效期为 2011 年 11 月。

1.2 工作校准品 收集新鲜血清高、低 2 个浓度水平。不添加任何防腐剂, 0.2 μm PP 滤膜过滤后分装成 500 微升/支, 用专用样品管保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.3 产品校准品 由新成生物生产的供客户使用的稳定的校准品, 保存于 $2\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.4 临床样本 在测定范围内, 高、中、低浓度水平基本均匀分布。

1.5 试剂 由四川省新成生物科技有限责任公司提供。新成选择试剂: 尿酸测定试剂(尿酸酶法), 批号: S-UA001。新成常规试剂: 尿酸测定试剂(尿酸酶法), 批号: 0709181。

1.6 生化分析仪 新成生物 HITACHI 7060 全自动生化分析仪, 编号 02085201007。

1.7 实验方法 依据《GB/T 21415-2008/ISO 17511:2003》以国际标准溯源链式图为参考自建新成生物溯源流程图; 以购买的国际二级参考物质 NIST SRM 909b 作为厂家一级参考物质。首先将厂商工作校准品溯源至参考物质, 然后将产品校准品溯源至厂商工作校准品, 从而完成产品校准品的溯源工作。采用 SPSS17.0 软件包, 验证结果进行配对 t 检验, 并进行线性回归, 要求二者无明显统计学差异, 则线性回归方程截距应不大于 1/4 允许偏差范围^[1]。若达到量值传递要求, 证明工作校准品赋值过程准确有效, 参考物质与工作校准品互通性满足量值传递要求, 然后计算校准品不确定度, 确定工作校准品赋值。采用相同的方法, 完成工作校准品向产品校准品的量值传递, 计算产品校准品不确定度, 最终完成对产品校准品的赋值, 完成新成试剂的量值溯源工作。

2 结 果

分别以参考物质校准的选择试剂与工作校准品校准的新成试剂测定临床标本 20 例, 同时将参考物质、工作校准品作为样本随机插入进行平行测定^[2], 通过临床比对试验和统计学分

析,得到线性回归方程 $Y=0.972 6X+2.801 8$, 则: $0.970 < 0.972 6 < 1.030, 2.801 8 < 1/4CLIA'88$ 总允许误差 $= 60.69/4 = 15.172 5$, 达到量值传递验证要求, 证明工作校准品赋值过程准确有效, 参考物质与工作校准品互通性满足量值传递要求, 通过厂家自制不确定计算公式得到 2 个水平的不确定度, 工作校准品赋值分别为水平 I: $(147.26 \pm 2.30) \mu\text{mol/L}$, 水平 II: $(369.38 \pm 7.68) \mu\text{mol/L}$; 通过相同方法得到产品校准品赋值, 得到线性回归方程 $Y=0.982X+0.124$, 则: $0.970 < 0.982 < 1.030, 0.124 < 1/4TEA = 60.69/4 = 15.172 5$, 达到量值传递验证要求, 证明工作校准品赋值过程准确有效, 参考物质与工作校准品互通性满足量值传递要求, 通过厂家自制不确定计算公式得到产品校准品的不确定度, 赋值表示为 $(526.42 \pm 14.37) \mu\text{mol/L}$ 。见表 1、2。

表 1 测定工作校准品和产品校准品结果统计 ($\mu\text{mol/L}$)

测试序号	工作校准品		产品校准品
	水平 I	水平 II	
测试一	148.3	374.4	529.6
测试二	146.8	369.6	529.6
测试三	147.1	371.4	528.5
测试四	147.5	368.7	514.2
测试五	146.6	362.8	530.2
均值	147.3	369.4	526.4

表 2 校准结果统计

项目	参考物质空白		工作校准品		产品校准品	
	校准结果		校准结果		校准结果	
	空白	K 值	空白	K 值	空白	K 值
校准一	1 240	22 452	1 518	16 800	34	21 689
校准二	1 242	22 386	1 526	19 865	32	21 565
校准三	1 242	22 563	—	—	—	—
校准四	1 247	22 777	—	—	—	—
校准五	1 254	22 430	—	—	—	—
均值	1 245	22 522	1 522	18 333	33	21 627

注: — 表示无数据。

3 讨 论

临床检验已成为疾病诊断、危险分析、治疗效果评价和健康状况监测的重要手段, 检验结果准确, 具有跨时空的可比性, 是防病、治病和提高人类健康水平的基本需要, 也一直是检验医学工作者的工作目标。目前普遍认为, 实现这一目标最有效的手段是建立和保证检验结果的溯源性。让检验结果最好地符合患者实际情况, 这也是临床对实验室的基本要求。

国际上有多种溯源方法, 新成生物采用的是将产品校准品溯源至国际二级参考物质 NIST SRM 909b 的方法。该方法的关键在于以下 3 点。

3.1 国际二级参考物质 NIST SRM 909b 由于该参考物质是血清基质, 且需要由国外购得, 来源受到限制。同时, 参考物质的互通性问题是临床检验标准化和质量保证中的重要问题, 是否具有互通性决定了量值传递是否能进行。根据 EP14-A2 要求, 新成生物采用了临床新鲜标本测定结果比对的方法对互通性进行了验证, 验证结果说明 NIST SRM 909b 和厂家工作

校准品之间存在互通性, 能够实现 NIST SRM 909b 向厂家工作校准品的赋值, 完成量值传递过程。

3.2 溯源链的建立 国际上通用的临床检验量值溯源链自上而下各环节的溯源性逐渐降低, 而不确定度则逐渐增加, 因此, 量值溯源过程应尽量减少中间环节。新成生物科技公司根据国际通用溯源链自建了新成生物溯源流程图, 为溯源实验的开展提供了依据。

3.3 不确定度测定方案 依据《测量不确定度评定与表示指南》建立符合实际的不确定度测定方案是量值溯源过程的关键步骤。新成生物科技公司结合实际情况综合分析, 建立了不确定度测定体系。

3.3.1 量值传递实验过程的结果计算 $C_X = C_T \times K_{PT} \times K_R \times K_{UC}$ 。 C_X 测定样品的真实浓度; C_T 连续多次测定样本的平均浓度; K_{PT} 测定系统的精密度的影响因素 (主要由仪器与试剂因素引入, 包括比色杯光径误差、光源误差、加样误差等引入, 同时还包括试剂本身精密度的引入); K_R 参考物质复溶影响因素 (主要由复溶参考物质使用的移液管引入); K_{UC} 参考物质本身不确定度的影响因素 (由 NIST SRM 909b 使用说明书直接提供)。

3.3.2 不确定度来源分析 C_T 多次测定均数, 不确定度由之后的影响因素决定; K_{PT} (A 类) 测定系统本身存在不精密度的影响, 需对其进行统计学分析。计算各测定系统不精密度的并转化为不确定度^[3]; K_R (B 类) 复溶参考物质所用的大肚吸管校准后其标示偏差为 $\pm 0.02 \text{ mL}$, 属正态分布, 计算其不确定度: 不存在产品校准品赋值过程中; K_{UC} (A 类) 参考物质本身不确定度已明确标注, 工作校准品也存在不确定度, 需根据包含因子对其进行分解计算。

我国临床检验的准确性溯源长期以来一直未能得到解决, 使用同类试剂出现不同的检验结果也就可以理解了。这是国内各医院化验结果互不认可的重要原因之一。缺乏互换性是各种临床检验质量保证中的常见问题。现在国际上很强测量值溯源, 为试剂和检验结果制定统一标准, 应该是未来的发展趋势。我国临床检验参考系统还很不完善, 根据临床需要, 建立必要的临床检验参考系统, 加强有关国际合作, 应成为我国检验医学和计量学工作者的重要课题^[4]。值得指出的是, 临床检验量值溯源的中心目的是提高和保证临床诊断与治疗的有效性, 鉴于建立参考系统是一项昂贵的工作, 故开展此项工作应有合理的针对性, 不应为溯源而溯源^[5-8]。四川省新成生物科技有限责任公司作为集体外诊断试剂研发、生产、销售为一体的高新技术企业, 通过参考国际标准溯源链式图自建新成生物溯源流程图, 通过临床比对试验和统计学分析, 将产品校准品溯源至国际二级参考物质 NIST SRM 909b, 从而提高了新成试剂临床检验结果的准确性。

参考文献

[1] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 59.
 [2] 刘远程, 郭永灿. 非配套检测系统溯源性的建立及其确认[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(6): 531-532.
 [3] 江慧慧, 陈燕. 检验结果互认面临的问题与对策[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12): 1234-1235.
 [4] 杨振华. 建立参考系统是当务之急[J]. 中国临床实验室, 2003, 4(1): 11-13.

表 1 1 110 名民航飞行员各年龄组高尿酸血症患病率比较

年龄(岁)	总人数	患者人数	患病率(%)
20~25	385	80	20.78
26~30	200	47	23.50
31~35	213	76	35.68
36~40	105	41	39.05
41~45	63	6	9.52
46~50	73	7	9.59
51~55	16	1	6.25
56~60	48	6	1.25
>60	7	0	0.00
合计	1 100	2.64	23.78

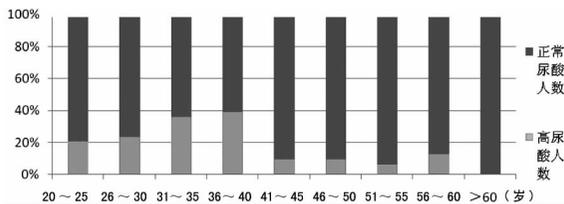


图 1 1 110 名民航飞行员各年龄组高尿酸血症比较

2.2 不同尿酸血症组血脂、血压、血糖分析 见表 2。

表 2 不同尿酸血症组血脂、血压、血糖分析[n(%)]

组别	n	高血脂	高血压	高血糖
正常尿酸组	846	112(13.24)	136(16.08)	127(15.01)
高尿酸组	264	98(37.12) [#]	79(29.92) [#]	66(25.00) [#]

注:与正常尿酸组比较, [#] P<0.01。

3 讨 论

近年来,高尿酸血症的患者数不断增加^[6-7],研究显示,高尿酸血症与肥胖、高血压、血脂紊乱、脂肪肝等代谢异常独立相关,其可能增加上述代谢异常的发生风险^[8]。本研究对 1 110 名民航飞行员的体检资料分析可见,在各年龄组中,高尿酸血症的分布呈现先高后低的规律,其峰值出现在 36~40 岁组,占 39.05%,且高尿酸组的高血脂患病率为 37.12%、高血糖患病率为 25.00%及高血压患病率为 29.92%,均明显高于正常尿酸血症组的 13.24%、15.01%、16.08%。

对于民航飞行员中高尿酸在 36~40 岁最高的特点,作者认为可能与其工作强度、生活方式有关。血中尿酸全部从肾小球滤过,其中 98%在近曲小管中段又被分泌到肾小球腔

内,然后 50% 重吸收的尿酸在近曲小管中段又被分泌到肾小球腔内,在近曲小管直段又有 40%~44% 被重吸收,只有 6%~10% 尿酸排出。健康人体内尿酸的生成与排泄速度较恒定。但受饮食习惯及生活方式影响。作者调查显示,36~40 岁组工作时间较长,生活节奏紧张。提示高尿酸血症可能与其工作强度、工作压力等有关,而至于高尿酸血症是否与飞行员飞行时间呈正相关,尚需进一步大样本调查。对于高尿酸组的高血压、高血脂及高血糖发生率高于正常尿酸组,这一研究结果与国内外大多数研究一致。说明高尿酸血症是高血压、高血脂及高血糖发生的一个危险因素。对于高尿酸血症,应警惕其他代谢异常的危险,并予以防治。

综上所述,民航飞行员中,高尿酸血症的发生率随年龄增加而增高,在 36~40 岁时达高峰。且高尿酸组的高血脂、高血糖及高血压患病率均明显高于正常尿酸组。该年龄段飞行员大多是机长和机长教员类人员,为航空公司核心人才,建议航空医生对该年龄段人员应进一步加强疾病矫治,并且应防治其他代谢异常的疾病,特别是心血管系统的疾病的发生。

参考文献

- [1] 方圻,游凯,林其燧,等. 中国健康人血清尿酸调查及其与血脂的关系[J]. 中华内科杂志,1983,22(1):434-438.
- [2] 杜蕙,陈顺乐,王元,等. 上海市黄浦区社区高尿酸血症与痛风流行病学调查[J]. 中华风湿病学杂志,1998,2(2):75-78.
- [3] 姜宝法,张源潮,徐晓菲,等. 山东沿海地区痛风和高尿酸血症的流行病学调查[J]. 中国公共卫生,1999,15(3):205-206.
- [4] 邵继红,莫宝庆,喻荣彬,等. 南京市社区人群高尿酸血症与痛风的流行病学调查[J]. 疾病控制杂志,2003,7(4):305-308.
- [5] Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension[J]. Lancet,1998,352(9129):670-671.
- [6] 杨岫岩,唐福林,尹培达. 21 家医院痛风住院构成比 15 年变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志,1996,17(1):10-12.
- [7] Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen [J]. J Rheumatol,2000,27(4):1045-1050.
- [8] 刘淑芬,李源杰,王琦,等. 高尿酸血症与其他代谢异常的相关性[J]. 协和医学杂志,2010,1(2):150-154.

(收稿日期:2011-06-19)

(上接第 2586 页)

- [5] 陈文祥. 临床检验参考测量系统与临床检验分析质量保证[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(4):478-480.
- [6] 冯仁丰. 临床检验管理技术基础[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003:5-11.
- [7] 丛玉隆,冯仁丰,陈晓东. 临床实验管理学[M]. 北京:中

国医药科技出版社,2004:111-114.

- [8] 国家质量技术监督局计量司组编. 测量不确定度评定与表示指南[M]. 北京:中国计量出版社,2000:45.

(收稿日期:2011-06-23)