

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.008

## 甲状腺功能检测的性能验证分析\*

吴卫星<sup>1</sup>, 吴宗勇<sup>2</sup>, 张丽<sup>1</sup>, 张晓煜<sup>1</sup>, 党秀敏<sup>1</sup>, 齐军<sup>1△</sup>

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院检验科, 广东深圳 518116; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院检验科, 北京 100021

**摘要:**目的 对化学发光免疫分析法检测甲状腺功能五项的性能进行验证,以评估检测系统检测甲状腺功能五项的准确性和稳定性。**方法** 采用迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪,依照美国临床和实验室标准协会标准,对分析仪检测数据的精密度、正确度、线性、生物参考区间、最低检出限、携带污染进行验证和评价。**结果** 游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺素( $FT_4$ )、三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )、甲状腺素( $T_4$ )、促甲状腺激素(TSH)的批内精密度均小于  $1/4 TEa(CLIA'88)$ ,批间精密度小于  $1/3 TEa(CLIA'88)$ 。正确度的能力验证实验成绩为 100%。线性验证显示, $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH 的相关系数  $\geq 0.990$ ,斜率为  $0.95 \sim 1.05$ ,线性良好,线性范围与厂商声明参数相符;20 例健康者检测值 100% 在生物参考区间内。最低检出限、携带污染均小于厂商声明参数。**结论**  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH 性能验证数据均与厂商声明性能一致,符合 CLIA'88 和 ISO15189 实验室认可标准的要求。迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪检测甲状腺功能五项的稳定性好,准确性高,能够满足临床检验的需求。

**关键词:**全自动化学发光免疫分析仪; 性能验证; 精密度; 正确度; 甲状腺功能

中图分类号:R 446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2135-05

## The performance verification analysis of thyroid function test\*

WU Weixing<sup>1</sup>, WU Zongyong<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyu<sup>1</sup>, DANG Xiumin<sup>1</sup>, QI Jun<sup>1△</sup>

1. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen, Guangdong 518116 China; 2. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

**Abstract: Objective** To verify the performance of chemiluminescent immunoassay in the detection of thyroid function, and to evaluate the accuracy and stability of the detection system in the detection of thyroid function. **Methods** According to the standards of American Clinical and Laboratory Standards Institute, the precision, accuracy, linearity, biological reference range, minimum detection limit and carrying pollution of the analyzer were verified and evaluated by using Mindray CL6000i automatic chemiluminescent immunoanalyzer. **Results** The intraassay precision of free triiodothyronine ( $FT_3$ ), free thyroxine ( $FT_4$ ), triiodothyronine ( $T_3$ ), thyroxine ( $T_4$ ), thyrotropin (TSH) was less than  $1/4 TEa (CLIA'88)$ , and the inter assay precision was less than  $1/3 TEa (CLIA'88)$ . The accuracy of the ability verification experiment was 100%. The linear validation showed that the correlation coefficients of  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH were  $\geq 0.990$ ,  $0.95 \leq b \leq 1.05$ , the linearity was good, and the linear range was consistent with the manufacturer's stated parameters. The detection values of 20 healthy people were 100% in the biological reference range. The minimum detection limit and carried pollution were less than the manufacturer's declared parameters. **Conclusion** The performance verification data of  $FT_3$ ,  $FT_4$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH are consistent with the performance declared by the manufacturer, and meet the requirements of CLIA'88 and ISO15189 laboratory accreditation standards. The Mindray CL6000i automatic chemiluminescent immunoanalyzer has good stability and high accuracy in detecting thyroid function, which can meet the needs of clinical examination.

**Key words:** automatic chemiluminescent immunoanalyzer; performance verification; precision; accuracy; thyroid function

\* 基金项目:深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201812062)。

作者简介:吴卫星,女,技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者,E-mail:qijun5610@126.com。

2018年国际癌症研究机构发布的全球肿瘤流行病学调查显示,甲状腺癌已成为全球第11位高发癌症,占女性癌症发病率的第5位<sup>[1]</sup>。为了预防和监控甲状腺癌的发生、发展,甲状腺功能血清学检查作为实验室诊断的重要依据,对提高甲状腺疾病的诊疗水平具有重要的作用,而精密的仪器和稳定的性能是获得甲状腺功能准确稳定结果的重要保障。

近年来,随着医疗器械技术水平的迅速提升,国产医疗器械迅速崛起,打破了国外医疗器械在国内检验实验室的垄断地位。然而,相对于国外仪器,国产仪器普遍存在的稳定性和可靠性不足的问题,导致各大医院对国产仪器的认可度、信任度不高。因此,本文按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的要求<sup>[2]</sup>,针对中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院检验科实验室的迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪检测甲状腺功能五项开展全面的性能验证,包括精密度、正确度、线性、生物参考区间、最低检出限和携带污染,综合判断其性能特性,以确保该仪器满足临床诊断需求。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪。游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )的试剂批号为 180701,定标品批号为 180601,质控品批号为 180701;游离甲状腺素( $FT_4$ )的试剂批号为 180601,定标品批号为 180501,质控品批号为 180701;三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )的试剂批号为 180701,定标品批号为 180701,质控品批号为 180701;甲状腺素( $T_4$ )的试剂批号为 180701,定标品批号为 180601,质控品批号为 180701;促甲状腺激素(TSH)的试剂批号为 180701,定标品批号为 180901,质控品批号为 180701。

### 1.2 标本来源

从中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院就诊患者或体检健康者中选取高、中、低水平的血清,并要求标本无黄疸、溶血、脂血。

## 1.3 方法

### 1.3.1 精密度

参考 CLSI EP5-A3 文件<sup>[3]</sup>,选择低值和高值 2 个水平的质控品,分装于多个 EP 管,保存至  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  冰箱备用。每天复融新的 2 个水平的质控,重复做 4 次,连续做 5 d,共做 20 次。计算批内精密度和批间精密度。批内精密度以  $1/4\text{ TEa}$ (CLIA'88)为质量目标,批间精密度以  $1/3\text{ TEa}$ (CLIA'88)为质量目标。

### 1.3.2 正确度

参考 CLSI EP15-A3 文件<sup>[4]</sup>,采用迈瑞具有溯源性的企业参考物质,计量上溯源至国际单位制,检测 3 次,计算平均值。以参考物质的靶值为标准,计算该实验室的检测结果与靶值的偏倚。要求偏倚  $< 1/2\text{ TEa}$ ,能力验证实验(PT)  $\geq 80\%$ ,即为合格。

### 1.3.3 线性

参考 NCCLS EP6-A3 文件<sup>[5]</sup>,收集靠

近线性高值水平和线性低值水平的标本,若收集不到高值标本,可加高水平的分析物。为减少对标本基质的影响,加入分析物体积不应超过总体积的 10%。将线性高值标本和线性低值标本按照 5L、4L+1H、3L+2H、2L+3H、1L+4H、5L 的比例稀释并混匀,配置成 6 个水平的标本(L 表示低值,H 表示高值)。每个标本测试 2 次,分别求出测定结果的均值。将测定水平均值和理论水平进行回归拟合,计算线性相关系数( $r$ )和斜率( $b$ ),要求  $r \geq 0.990$ , $b$  为  $0.95 \sim 1.05$ ,即为合格。

### 1.3.4 生物参考区间

参考美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)C28-A2 文件<sup>[6]</sup>,收集 20 例健康者,男 10 例,女 10 例,年龄  $20 \sim 70$  岁,对生物参考区间进行验证。仅允许 5% 的数据超出所验证的生物参考区间,即 95% 以上的健康者检测值在参考区间内,则表明该生物参考区间可用于该实验室。

### 1.3.5 检测低限

参考 CLSI EP17-A2<sup>[7]</sup>和《临床实验室管理学》<sup>[8]</sup>介绍方法,以配套稀释液作为空白标本  $C_0$ ,连续重复做 20 次,记录每次检测发光强度值(RLU<sub>s</sub>)。计算空白标本 RLU<sub>s</sub> 的均值( $\bar{x}$ )和标准差( $s$ )。空白标本 RLU<sub>s</sub> 所对应的水平为检出低限,检测值在此范围内则表示有 99.7% 的可能性检测物小于或等于检测低限,即无分析物检出。同时检测定标品低值  $C_1$  连续 2 次,取均值,计算检出低限。公式为:

$$\frac{(\bar{x}_{\text{RLUs}} + 3s_{\text{RLUs}}) - C_{0\text{RLUs}}}{C_{1\text{RLUs}} - C_{0\text{RLUs}}} \times (C_{1\text{水平}} - C_{0\text{水平}})$$

式中  $\bar{x}_{\text{RLUs}}$ :空白标本发光强度值的均值, $s_{\text{RLUs}}$ :空白标本发光强度值的标准差; $C_{0\text{RLUs}}$ :空白标本的发光强度值; $C_{0\text{水平}}$ :空白标本的水平; $C_{1\text{RLUs}}$ :定标品低值  $C_1$  的发光强度值; $C_{1\text{水平}}$ :定标品低值  $C_1$  的水平。

### 1.3.6 携带污染

收集 1 例极高水平和 1 例极低水平的标本,或用相应稀释液作为极低标本;将高水平标本均分成 10 份,编号 H1、H2...H10,低水平标本均分成 11 份,编号 L1、L2...L11(H 表示高水平,L 表示低水平)。按照 L1、L2、L3、H1、H2、L4、H3、H4、L5、L6、L7、L8、H5、H6、L9、H7、H8、L10、H9、H10、L11 的顺序检测标本。统计高水平对低水平的干扰组(H-L),即 L4、L5、L9、L10、L11,与低水平对低水平的干扰组(L-L)2 组的标本水平,即 L2、L3、L6、L7、L8。并分别计算 2 组的  $\bar{x}$  和  $s$ ;H-L 结果的  $\bar{x}$  减去 L-L 结果  $\bar{x}$ ,即为携带污染量;3 倍 L-L 结果的  $s$ ,即为允许误差范围。要求:携带污染量  $= \bar{x}_{\text{H-L}} - \bar{x}_{\text{L-L}} \leq 3s_{\text{L-L}}$ ,即为合格。

## 2 结果

### 2.1 精密度验证

应用该型全自动化学发光免疫分析仪对甲状腺功能五项  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH 进行测定,虽然厂家声明的批内和批间精密度高于  $1/4\text{ TEa}$ (CLIA'88)和  $1/3\text{ TEa}$ (CLIA'88),但各个项目的批内精密度均小于  $1/4\text{ TEa}$ (CLIA'88),批间精密

度均小于 1/3 TEa(CLIA'88),表明精密度验证通过。见表 1。

**2.2 正确度验证** 采用具有溯源性的企业参考物质进行检测,结果显示,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、TSH 的高值和低值参考物质的检测值均在厂商声明的允许范围内,并且偏倚均小于 1/2 TEa,能力验证成绩为 100%,表明正确度验证通过。见表 2。

**2.3 线性验证** 按照线性标准要求,以理论稀释水平为  $x$  值,实际检测水平为  $y$  值,计算拟合线性回归方程和  $r$ 。TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 的实际验证范围与厂家声明线性范围相近,结果显示,TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 呈线性相关, $r \geq 0.990$ , $b$  为 0.95~1.05,均在可接受范围内。由于 T<sub>4</sub> 与 FT<sub>4</sub> 存在一个动态平衡,标本稀释会影响

FT<sub>4</sub> 的动态平衡<sup>[9]</sup>,FT<sub>3</sub> 与 FT<sub>4</sub> 具有相同效应,因此,FT<sub>4</sub> 和 FT<sub>3</sub> 不适合做线性稀释。见表 3。

表 1 批内及批间精密度验证结果(%, $n=20$ )

项目	批内精密度				批间精密度			
	低值	高值	1/4 TEa	厂家声明	低值	高值	1/3 TEa	厂家声明
FT <sub>3</sub>	1.87	2.93	6.25	10.00	2.41	2.41	8.33	10.00
FT <sub>4</sub>	2.20	0.95	6.25	10.00	2.82	1.20	8.33	10.00
T <sub>3</sub>	4.41	2.06	6.25	10.00	7.85	3.12	8.33	10.00
T <sub>4</sub>	3.39	3.00	5.00	10.00	4.89	2.99	6.67	10.00
TSH	3.49	2.87	6.25	10.00	3.42	2.36	8.33	10.00

表 2 正确度验证结果

项目	低值正确度			高值正确度			1/2 TEa (%)	厂商声明标准 (%)
	结果	靶值	偏倚(%)	结果	靶值	偏倚(%)		
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	4.24	4.04	4.95	16.73	15.49	8.01	12.50	10.00
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	2.04	2.00	2.17	3.64	3.60	1.02	12.50	10.00
T <sub>3</sub> (ng/mL)	1.76	1.63	8.18	3.89	3.70	5.14	12.50	10.00
T <sub>4</sub> (μg/dL)	9.53	8.83	8.00	16.58	16.22	2.20	10.00	10.00
TSH(μIU/mL)	0.53	0.52	0.02	43.10	42.14	0.02	12.50	10.00

表 3 线性验证结果

项目	$r$	线性回归方程	$b$	厂家声明线性范围	验证范围
TSH	0.999 3	$Y=0.990 8X-0.982 6$	0.990 8	0.01~100.00	0.00~99.17
T <sub>3</sub>	0.996 0	$Y=0.964 8X-0.103 5$	0.964 8	0.20~8.00	0.00~8.66
T <sub>4</sub>	0.998 7	$Y=0.981 3X-0.252 6$	0.981 3	1.00~30.00	0.03~38.24

表 4 生物参考区间验证结果

项目	生物参考区间	$n$	R(%)
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	1.80~4.20	20	100
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	0.50~1.40	20	100
T <sub>3</sub> (ng/mL)	0.58~1.62	20	100
T <sub>4</sub> (μg/dL)	5.00~14.50	20	100
TSH(μIU/mL)	0.35~5.10	20	100

注: $n$  为检测值在生物参考区间内的人数; $R=($ 健康者检测值在生物参考区间内的个体数) $/($ 总的个体数) $\times 100\%$ 。

**2.4 生物参考区间验证** 按照 NCCLS C28-A2 文件要求,选择 20 例体检合格的健康者进行检测。结果显示,甲状腺功能五项的检测值 100% 分布在该实验室应用的生物参考区间内,说明该参考区间可用于实验室。见表 4。

**2.5 检测低限验证** 结果显示,检测低限 TSH 为 0.001 μIU/mL,FT<sub>3</sub> 为 0.054 pg/mL,FT<sub>4</sub> 为 -0.012 ng/dL,T<sub>3</sub> 为 0.146 ng/mL,T<sub>4</sub> 为 0.007 μg/dL,均小于厂家声明的检测低限,表明厂家声明检测低限适用于该实验室。见表 5。

表 5 检测低限验证结果

项目	$\bar{x}_{RLUs} + 3s_{RLUs}$	$C0_{浓度}$	$C0_{RLUs}$	$C1_{浓度}$	$C1_{RLUs}$	检测低限	厂家声明检测低限
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	2 578 529	0	2 631 243	2.07	604 166	0.054	0.880
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	5 866 792	0	5 823 494	1.08	1 799 329	-0.012	0.300
T <sub>3</sub> (ng/mL)	2 280 680	0	2 572 571	1.05	479 392	0.146	0.200
T <sub>4</sub> (μg/dL)	5 085 682	0	5 092 132	3.90	1 249 113	0.007	0.500
TSH(μIU/mL)	5 016	0	4 605	0.52	179 181	0.001	0.005

**2.6 携带污染验证** 携带污染量 TSH 为 0.002  $\mu\text{IU/mL}$ ,  $\text{FT}_3$  为 0.000  $\text{pg/mL}$ ,  $\text{FT}_4$  为 0.000  $\text{ng/dL}$ ,  $\text{T}_3$  为 0.000  $\text{ng/mL}$ ,  $\text{T}_4$  为 0.012  $\mu\text{g/dL}$ , 均  $\leq 3\sigma_{\text{L-L}}$ , 说明迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪的携带污染率符合相应的仪器要求。见表 6。

表 6 携带污染验证结果

项目	$\bar{x}_{\text{H-L}}$	$\bar{x}_{\text{L-L}}$	$s_{\text{L-L}}$	允许误差 ( $3s_{\text{L-L}}$ )	携带污染量 ( $\bar{x}_{\text{H-L}} - \bar{x}_{\text{L-L}}$ )
$\text{FT}_3$ $\text{pg/mL}$	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000	0.000
$\text{FT}_4$ $\text{ng/dL}$	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000	0.000
$\text{T}_3$ $\text{ng/mL}$	0.002 0	0.002 0	0.004 0	0.012	0.000
$\text{T}_4$ $\mu\text{g/dL}$	0.020 0	0.008 0	0.013 0	0.039	0.012
TSH $\mu\text{IU/mL}$	0.003 5	0.001 5	0.001 0	0.002	0.002

### 3 讨论

根据美国《医疗机构临床实验室管理办法》和 ISO15189 医学实验室认可的规定<sup>[10]</sup>, 在用于临床检测之前, 仪器设备、检验系统和方法的主要分析性能需进行验证, 并要求验证结果能达到临床检测所要求的标准。本文依照 CLSI EP5-A3、EP15-A3、EP6-A3、EP17-A2 和 NCCLS C28-A2 等文件的要求, 对迈瑞 CL-6000i 全自动化学发光免疫分析仪检测  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 5 个甲状腺功能项目的精密性、正确度、线性、生物参考区间、检测低值、携带污染等进行评估。

精密性是对同一份标本重复检测所得检测结果之间的一致程度, 即可重复性, 通常以变异系数表示<sup>[11]</sup>。良好的精密性其他各项性能验证指标的前提。本研究结果显示, 该型化学发光免疫分析仪对甲状腺功能五项的批内精密性小于  $1/4 \text{ TEa}$  (CLIA'88), 批间精密性小于  $1/3 \text{ TEa}$  (CLIA'88), 说明仪器的可重复性好, 符合质量标准要求。

正确性是检测结果的均值与参考值(约定真值)之间的一致程度, 常用偏倚表示<sup>[11-12]</sup>。偏倚越低正确率越高。该实验室采用迈瑞具有溯源性的企业参考物质进行检测, 结果显示,  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 的检测均值与靶值之间的偏倚均小于  $1/2 \text{ TEa}$ , 每项能力验证成绩均为 100%, 说明仪器的检测值可信度高, 可以满足临床要求。

线性范围是利用接近线性的高低值标本及高值标本按比例混匀的标本的理论水平和实际检测值之间的线性关系, 从而评估仪器的可报告范围<sup>[13]</sup>。若检测值超出该线性范围, 被视为不准确的检测值。考虑到肿瘤患者的结果多为异常, 因此, 良好的检测方法或检测系统各项的线性范围不仅要覆盖医学决定水平还应具有较宽的线性范围。本研究显示,  $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 的  $r \geq 0.990$ , 并且  $b$  为 0.95~1.05, 表明

$\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 等项目在厂家声明的线性范围内均具有很好的线性。由于  $\text{T}_4$  与  $\text{FT}_4$  存在一个满足结合常数  $K$  公式的动态平衡, 稀释液和标本之间存在着蛋白种类和水平的差异, 结合常数  $K$  也不尽相同, 因此,  $\text{FT}_4$  不宜做线性稀释<sup>[9]</sup>。大部分的  $\text{FT}_3$  是由  $\text{T}_4$  转变而来, 并维持着一个动态平衡,  $\text{FT}_3$  与  $\text{FT}_4$  具有相同效应。如需对  $\text{FT}_3$  与  $\text{FT}_4$  进行溯源, 可采用平衡透析或者超滤的方法, 这被认为是目前检测游离激素的“金标准”<sup>[9]</sup>。

生物参考区间是健康者中间 95% 分布区间的检测值范围<sup>[8]</sup>。实验室确定一个可靠的生物参考区间非常重要。随着新引进的检验项目的增大, 考虑到人力、物力和成本, 每个项目建立本实验的生物参考区间并不现实, 大部分实验室会采用其他实验室或仪器试剂厂家提供的生物参考区间数据, 并进行验证。本研究按照 NCCLS C28-A2 文件要求, 随机抽取 20 例健康者的血清进行检测,  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 的检测值均 100% 在参考区间内, 说明厂家声明的生物参考区间适用于该实验室。

检测低值是检测系统能检测出的最低分析物水平, 体现仪器的反应灵敏度。TSH 是筛查甲状腺功能异常和原发性甲状腺功能减退甲状腺激素替代治疗的关键方法, 甲状腺功能亢进患者的 TSH 经常出现极低检测值<sup>[14]</sup>, 因此, 检测系统良好的检测低限对甲状腺功能的判断与监测至关重要。本研究显示, 各项的检测低值均小于厂家声明的检测低值, 其中 TSH 的检测低限迈瑞 CL6000i 厂家声明为 0.005 0  $\mu\text{IU/mL}$ , 本实验验证为 0.001 0  $\mu\text{IU/mL}$ , 同类型仪器罗氏 Cobas 601 的检测低限为 0.002 5  $\mu\text{IU/mL}$ <sup>[15]</sup>, 表明迈瑞 CL6000i 具备与罗氏 Cobas 601 同样良好的反应灵敏度。

携带污染是不同水平标本依次检测, 高水平标本对低水平标本的污染程度。本研究显示,  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 等项目的携带污染率均小于允许污染范围, 说明迈瑞 CL6000i 的冲洗功能良好, 并且该仪器采用的是一次性吸头取样, 能有效减少标本间的交叉污染, 提高检测结果的可信性。

综上所述, 迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪检测  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 、TSH 等项目的精密性、正确度、线性、生物参考区间、携带污染均能达到厂商声明要求, 符合 CLIA'88 和 ISO15189 实验室认可要求。本研究的性能验证具有实用性和可操作性, 证明迈瑞 CL6000i 全自动化学发光免疫分析仪具有优良的性能, 能够满足临床需求。

### 参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al.

Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] 杨益锋, 曾丹, 石青峰, 等. CS5100 全自动血凝分析仪检测低分子肝素抗-Xa 活性的性能验证[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(57):201.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision of performance of quantitative measurement procedures, approved guideline-3rd edition: EP5-A3[S]. Wayne, PA, USA, CLSI, 2014.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias, approved guideline 3rd edition: EP15-A3[S]. Wayne, PA, USA, CLSI, 2014.

[5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedure: a statistical approach; approved guideline: EP-6A[S]. Wayne, PA, USA, NCCLS, 2003.

[6] National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: C28-A2[S]. Wayne, PA, USA, NCCLS, 2000.

[7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantita-

tion: EP17-A2[S]. Wayne, PA, USA, CLSI, 2012.

[8] 丛玉隆, 冯仁丰, 陈晓东. 临床实验室管理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004:96-108.

[9] 孙臻懿, 潘洁, 彭波. 游离甲状腺素线性及回收实验的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(5):341-346.

[10] 李育敏, 张水兰, 阚丽娟, 等. EP-15A3 在荧光定量 PCR 测定 HBV-DNA 精密度和正确度验证中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5):629-631.

[11] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证: WS/T 492-2016[S]. 北京: 北京标准出版社, 2016.

[12] 贾建美, 刘春霞. AU2700 全自动生化仪检测 K、ALT 和 CREA 的分析性能验证[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(3):111-114.

[13] 张淑斌, 史伟峰. 罗氏 Cobas8000 e602 检测促甲状腺激素的性能验证[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(5):584-586.

[14] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2):167-180.

[15] 姚爱荣. 罗氏电化学发光项目试剂盒分析性能验证[J]. 新疆医学, 2016, 46(7):842-846.

(收稿日期:2019-11-28 修回日期:2020-04-10)

(上接第 2134 页)

结合, 形成多种外排泵的外膜通道。若 TolC 基因缺失, 则外排泵作用减弱, 细菌对药物的敏感性随之增加。若移除肺炎克雷伯菌的 AcrAB-TolC 泵, 则细菌的适应性、耐药性及毒力都将改变。

本研究显示, 肺炎克雷伯菌的耐药情况并不乐观, 尽管对亚胺培南、美罗培南的敏感性较高, 但是对其他抗菌药物都存在不同程度的耐药。相关性分析显示, 肺炎克雷伯菌外排泵基因与耐药性存在相关性, 外排泵类型、数量都会增加耐药风险, 外排泵的基因携带数越多, 则耐药的药物品种数也越多, qacE $\Delta$ 1-sull 对耐药影响较大。外排泵基因类型较多, 包括 ABC 超家族、MFS 家族、RND 家族、SMR 家族、MATE 家族等, 不同类型的基因类型引起的耐药机制不尽相同, 目前已发现的外排泵基因超过 30 种<sup>[3-4]</sup>, 本文简单分析了 7 种外排泵基, 其中阳性率最高为 AcrAB-TolC, 占 86.8%, 最低为 qepA, 未检出。检出的耐药药物品种为 1~10 个, qacE $\Delta$ 1-sull 的耐药药物品种数高于其他类型的基因。

外排泵基因的检测在耐药预测、合理用药、耐药机制分析方面有重要意义。外排泵抑制剂已进入临床研究阶段, 尽管尚无上市药物, 但是外排泵抑制剂具有重大的发展潜力<sup>[5-6]</sup>。近年来, 局域外排泵基因、外排泵引起耐药机制的研究越来越深入, 有学者尝试

针对外排泵进行新药研发, 如研发新的抗菌药物剂型, 对药物从纳米粒子、纳米胶束、脂质体等层面进行改造, 降低药物外排泵引起的耐药风险<sup>[7]</sup>。

### 参考文献

[1] 杨雪, 刘琳, 张湘燕. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的耐药机制及治疗策略研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(4):430-434.

[2] 李佛萧, 刘向群. 多重耐药肺炎克雷伯杆菌外排泵 AcrAB-TolC 的研究[J]. 中国热带医学, 2017, 17(11):1081-1085.

[3] 刘海洋, 张亚培, 侯渊博, 等. 肺炎克雷伯菌 OqxAB 外排泵与生物膜形成相关性研究[J]. 中国抗菌药物杂志, 2017, 42(8):698-703.

[4] 赵云金, 许文芳, 金法祥, 等. acrAB 外排泵对肺炎克雷伯菌耐环丙沙星作用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16):3604-3606.

[5] 李碰玲, 王敏, 赵志丹, 等. 新生儿科产 NDM-1 耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌主动外排泵基因 acrA 的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(5):405-410.

[6] 陈小燕, 潘珏. 细菌耐药外排泵的研究进展[J]. 微生物与感染, 2016, 11(3):183-187.

[7] 王于莉, 姜昕汝, 郑月娟. 外排泵介导肺炎克雷伯菌耐药的研究进展[J]. 微生物学通报, 2016, 43(6):1351-1357.

(收稿日期:2019-12-20 修回日期:2020-03-07)