

• 仪器使用与排障 •

POCT 血糖仪质量规范的研究

何法霖¹,王 薇¹,胡丽涛²,钟 堃¹,王治国¹

(1. 卫生部北京医院卫生部临床检验中心,北京 100730;2. 北京协和医学院研究生院,北京 100730)

摘 要:**目的** 探讨床旁检测(POCT)血糖仪的质量规范的建立方法。**方法** 通过阅读大量关于质量规范建立的文献。介绍了分析性能要求的不精密度和偏倚对临床检验结果解读的影响,目前关于质量规范的设定协商一致的专家意见,以及在严格血糖控制条款中 POCT 血糖仪质量规范现状和存在的问题。**结果** 不考虑是否使用人群参考值或者固定量值辅助解读检测结果,分析性能对于临床决定决策(包括诊断和监测)非常重要。设立不精密度、偏倚和允许总误差的质量规范的方法有很多目的,并根据与临床需要关系密切程度被列出七个等级且高等级模式优于低等级模式,它代表了目前专业人士的一致建议。**结论** 被认可的模式适用于所有产生检测结果的情况,包括 POCT 血糖分析仪。

关键词:研究; 血糖; POCT

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.17.041**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2011)17-2002-03

床旁检测(POCT)的一个重要用途是提供快速地检测,以使从临床决定所需的检测开始到得出检测结果可以用于临床决定的报告周转时间(TAT)最小。然而,TAT 仅仅是检测的许多性能特征的一项。这里也存在可靠的性能特征,并且其中最重要的性能特征是不精密度和偏倚。不精密度和偏倚在许多检测结果的临床解读方面有很多分歧。另一方面,因为不精密度和偏倚对检测结果的解读有重要的影响,所以尽可能客观的定义 POCT 的分析性能要求是至关重要的。

不精密度是随机分析变异的一个定量估计,是在规定条件下所测量的每个结果一致性的接近度。规律的使用质控物做室内质量控制将会产生重复的结果,并且能容易计算出标准差(s)和变异系数(CV)。不精密度在临床决定发展很重要^[1],主要表现在:(1)不精密度对单次检测结果的离散程度的影响^[2]。(2)不精密度对参考区间的离散度的影响^[3]。不精密度增大会导致参考区间的变宽,且实验室使用较小不精密度的方法产生的参考区间将不会直接转移到更大精密度的 POCT 方法。(3)不精密度对估计稳态固定点所需检测样本数量的影响。客观地计算样本的数量是很简单的,是做出临床决定实际的需要,它是使用下面的公式: $n=(Z\cdot[CV_a^2+CV_b^2]^{1/2}/D)^2$,其中 n 是检测样本的数量, $D\%$ 与真实稳定的固定值的接近程度, CV_a 是分析不精密度, CV_b 是个体内生物学变异。在适当概率下 z 分数(例如,95%时 1.96)。(4)不精密度对个体在一段时间一系列检测结果的影响。例如,一段时间内血糖检测结果是否真正的改变^[2]。

偏倚是一个系统分析变异的定性估计。一种 POCT 方法的相对偏倚可以通过与实验室的一种已知偏倚的方法比较得出,甚至更好的是,通过分析在室间质量评价计划或能力验证计划中的结果。偏倚对临床检测结果解读的影响^[4],主要表现在:(1)对参考区间/固定限的影响。在检测血糖过程中,使用正偏倚的方法个体会被错误的标为糖尿病,或者使用负偏倚的方法会错过诊断,两种情景都会有严重的结果。(2)偏倚对敏感性和特异性的影响。阳性偏倚将会导致检测灵敏度变得越高,特异性变得越低,反之亦然。

1 分析质量规范

1.1 方法 不精密度和偏倚是评价所有分析方法重要的可靠性规范。很难用条款去定义分析性能要求,从而保证这些影响最小化以及不勉强做出临床决定。分析性能要求通常是根据分析目标而制定,但是更好的做法是根据分析质量规范而制

定。质量规范对使用现代质量计划模型决定适当的 POCT 室内质控规则是十分重要的^[2]。

1.2 质量规范的设定 许多文件都有关于质量规范的方案。其中有一些现在已经过时,但是又有新的文件不断的发表。很难决定选择哪一种用来设置一系列质量规范的不精密度和偏倚。最终,国际理论与应用化学联合会、国际临床化学和检验医学联合会和世界卫生组织联合举办一次达成共识的会议,用来调查全球是否一致同意医学实验室设置质量规范的策略。根据会议发表的证据模型,就质量规范设置策略层级关系^[5-6],会议达成了共识。设置方法的层级关系见表 1。层级高的质量规范优于层级低的质量规范。

表 1 质量规范设置方法的层级关系	
水平	对特殊临床情况作出的特殊临床决定的分析性能评价
水平 1	一般临床决定的分析性能评价
水平 2	2A 根据生物变异性作出的一般质量规范
	2B 根据医疗意见作出的一般质量规范
水平 3	专业建议
	3A 来自国家或国际专家小组的指南
	3B 来自专业的个人或团体的指南
水平 4	根据法规或室间质量评价计划组织者制定的质量规范
	4A 由法规制定的质量规范
	4B 由室间质量评价计划组织者制定的质量规范
水平 5	当前技术发表的数据
	5A 由室间质量评价计划和能力验证计划发表的数据
	5B 特定方法发表的资料

2 结 果

POCT 血糖仪质量规范的现状与问题基于生物学变异和模型研究的血糖检测仪的质量规范比管理者或能力验证(PT)提供者现行强制的要求更加严格^[7-9],见表 2。实际上美国临床病理学家学会(CAP),国际标准化组织(ISO),美国临床和实验室标准化研究院(CLSI)和其他血糖仪的可接受限规范是实验室产生的葡萄糖浓度大于 5.5 mmol/L (>100 mg/dL)时为±20%和在低于此浓度时为±0.8 mmol/L(±15 mg/dL)。然而存在争议的是,许多人还相信这样的质量规范对于使用的

血糖仪是足够的。因为最初使用血糖仪是自我监测和医院的糖尿病患者用于检测餐前血糖浓度以调节皮下注射的剂量。在医院使用 POCT 血糖仪开始于 20 世纪 80 年代,在 20 世纪 90 年代的中期开始变成“保健标准”但没有证明他们的使用改善了患者结果。

表 2 葡萄糖不同的质量标准

质量标准	葡萄糖的评价限
CLIA88	±10%
基于生物学变异的质量规范	
最低的	±11.8%
适当的	±7.9%
最佳的	±3.9%

POCT 血糖仪的质量规范的必须性作为安全性问题与在危急疾病患者中使用严格血糖控制(TGC)两个研究的结果有争议^[10-11]。住院患者,甚至非糖尿病患者,是由于相反的结果血糖控制不好导致死亡率增加,这已经是多年的共识。然而,住院患者的血糖控制主要关注糖尿病患者,直到 2001 年 van den Berghe 等^[12]里程碑的研究,他认为在成人的外科加强看护病房需要更严格的血糖控制[目标血糖值 80~110 mg/L (4.4~5.6 mmol/L)]直到患者情况改变。在这项研究中,随机选择 1 548 名 SICU 患者或者使用严格血糖控制(TGC)条款[80~110 mg/dL (4.4~5.6 mmol/L)]或者使用普遍血糖控制条款[180~200 mg/dL (10.0~11.1 mmol/L)]。TGC 组表明死亡率降低了 32%。尽管血糖控制有大量的算法,但都基于快速 POCT 血糖定量测定仪指导静脉胰岛素注射剂量。van den Berghe 等^[12]后来的研究,1200 个医疗加强看护病房(MICU)患者同样表明 TGC 组死亡率显著的降低。甚至最近,一个在儿科加强看护病房包括 700 例儿童的随机临床试验。血糖目标关注 TGC 和年龄不同的普通组,这研究同样表明显著的死亡率降低。然而,与普通组相比,TGC 组至少一种低血糖[<40 mg/dL(<2.2 mmol/L)]发生率会增加。作为这些和其他研究的结果,TGC 协议通过快速血糖定量测定指导使用静脉胰岛素剂量已经在世界范围的危险看护点普遍应用。

因为最初 van den Berghe 等^[12]研究,有许多的研究关于检查结果作为在不同患者组执行 TGC 协议的结果,并且这些研究的结论已经混合。实际上,29 个随机 TGC 协议的控制实验元分析表明了 TGC 很少或没有好处,并且 TGC 导致低血糖发作增加 3~5 倍。另一个大的随机 TGC 协议的多国实验是 NICE-SUGAR 研究(在加强看护病房血糖量正常的患者使用葡萄糖计算调节评估生存),研究包括 TGC 目标[葡萄糖目标 81~108 mg/dL (4.5~6.0 mmol/L)]的 3 050 名患者的检查结果和普通目标[葡萄糖目标 <180 mg/dL (< 10.0 mmol/L)]的 3 054 名患者的检查结果^[11],这项研究惊人的表明 TGC 组死亡率增加,例如严重的低血糖。研究表明,如果 TGC 变成标准实践可能实际会危害危急疾病患者。结果,几个专家团体包括美国糖尿病协会(ADA)已经发表一致的声明,表示血糖控制应该比严格葡萄糖目标浓度宽松。已经讨论结果差异可能的原因,包括胰岛素剂量差异、研究设计患者数量、定时和经常血糖测量和达到血糖目标的定义。有趣的是,很少有人提出是否检测葡萄糖的方法不同导致结果的差异。

任何严格血糖控制的基础是及时性和血糖检测的质量。

中心实验室方法,尽管普遍高质量和服从严格质量管理程序,但不会提供 TAT 快速调节静脉胰岛素管理,而这恰恰是需要的。因此,大部分血糖监测是 POCT,使用手掌血糖仪或者基于电极全血血糖分析。

目前,检测葡萄糖的方法的质量存在很大的差异。遗憾的是,TGC 在文献中和实施中很少考虑分析系统这些差异。实际上,29 项荟萃分析实验检查在出版的方法学部分仅 10 项陈述了如何检测葡萄糖^[10]。另外,研究清楚地表明 TGC 中使用更好性能特征的血气分析仪的益处。相反,实际上很少的研究报道如何检测葡萄糖并且表明 TGC 和葡萄糖仪的使用没有任何好处。同样,发现 NICE-SUGAR 研究葡萄糖样本收集和检测方法不规范,因此很难从已发表的研究中决定 TGC 条款里检测葡萄糖的方法是否对检测结果有影响。然而,如果由于葡萄糖分析仪的性能特征他们没有推荐诊断糖尿病,那么他们被用于决定在危急病患者中调节静脉胰岛素的计量是没有逻辑的。

众所周知,葡萄糖仪相对于中心实验室或血气分析方法表现为很大的不精密度和均值差异。目前 CAP PT 数据(CAP 调查 C-B 2009 和 WBG-B 2009)表明 29 种中心实验室方法(5 758 家实验室)的组内方法 CV 能达到 2.5%~4.3%,并且在任何两种方法之间的偏倚不会大于 11.7%。相反,16 种血糖仪方法(25 084 家实验室)的组内 CV 是 4%~14%,并且在任何两种方法之间的偏倚多达 38%。尽管两种方法之间的一些偏倚可能由于基质效应,但是使用全血的多重研究已经表明在危急疾病患者中相似的偏倚存在于血糖分析仪和中心实验室方法之间。另一个研究证明基于电极的全血血气分析仪葡萄糖方法表明与中心实验室相比总误差是(4%~5%)而常规的全血葡萄糖分析仪的总误差是 13%~18%。在有些机构内,葡萄糖仪总的不精密度 CV 大约为 5%~6%,而在有些中心实验室方法的 CV 大约是 1%^[13]。

在医学文献、科学会议和外界出版社中讨论按照 TGC 协议使用血糖仪,鉴于此在不久的将来同样会详细审查 TGC 中葡萄糖检测的质量规范。管理机构已经注意并公开表示关心在 TGC 协议里使用的计量仪,这一点临床和实验室的专家也一致认同。首先,葡萄糖值对静脉胰岛素管理的影响将因为 TGC 协议不同而变化。因为葡萄糖非常小的改变将导致胰岛素注射双倍或者减半。其次,基于生物学变异应用质量规范因为很难真正知道危急疾病患者的静脉胰岛素。最后,有很多分析前因素能影响血糖仪结果包括血细胞比容、氧张力、样本类型(静脉的,动脉的或者毛细血管的)和大量药物。

3 讨 论

不考虑是否使用人群参考值或者固定量值辅助解读检测结果,分析性能对于临床决定决策(包括诊断和监测)非常重要。不精密度影响单次检测结果的离散和参考区间,估计稳态固定点所需样本的数量,并且 RCV 需要去估计结果的显著改变。偏倚影响参考区间的位置,引起超过 5%位于实验室定义的参考限之外,并且影响临床敏感性和特异性。设立不精密度、偏倚和允许总误差的质量规范有很多,已经被列出等级,且代表了目前专业的一致建议,这种等级应该被用于实践。被认可的模式适用于所有产生检测结果的情况,包括 POCT,他们应该被用于质量管理策略的每个地方。在 TGC 条款中 POCT 血糖仪是一个特别重要的设定,因为 POCT 设置被用来制定“危险”药物胰岛素的剂量。当有问题的时候,提倡用基于生物学变异的质量规范因为他们得到了任何专业人员认同,且直接

与分析性能对临床决定决策的效果相关,并且许多数据容易获得。

参考文献

[1] Fraser CG, Hyltoft Petersen P. The importance of imprecision[J]. Ann Clin Biochem, 1991, 28(3): 207-211.

[2] Fraser CG. Optimum analytical performance for point of care testing[J]. Clin Chim Acta, 2001, 307(1-2): 37-43.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline C28-A, 2nd ed[S]. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.

[4] Petersen PH, deVerdier CH, Groth T, et al. The influence of analytical bias on diagnostic misclassifications[J]. Clin Chim Acta, 1997, 260(2): 189-206.

[5] Fraser CG, Petersen PH. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications[J]. Clin Chem, 1999, 45(3): 321-323.

[6] Petersen PH, Fraser CG, Kallner A, et al. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 59(6): 475-585.

[7] American Diabetes Association. Consensus statement on self-mo-

nitoring of blood glucose[J]. Diabetes Care, 1987, 10(1): 93-99.

[8] American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose [J]. Diabetes Care, 1996, 19 Suppl 1: S62-66.

[9] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ancillary (Bedside) Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities; Approved Guideline C30-A[S]. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1994.

[10] Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(8): 933-944.

[11] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297.

[12] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345: 1359-1367.

[13] Flore KMJ, Fiers T, Delanghe JR. Critical evaluation of connectivity-based point of care testing systems of glucose in a hospital environment[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 48(12): 1783-1788.

(收稿日期: 2011-09-09)

• 仪器使用与排障 •

某系列全自动五分类血液分析仪应用问题及解决方案

郑卫东¹, 陈 烨², 袁仕伟^{1△}

(1. 湖北医药学院附属人民医院检验科, 十堰 442000; 2. 湖北医药学院检验系, 十堰 442000)

摘要:目的 探讨 Sysmex-XS 系列全自动五分类血液分析仪常见应用问题。方法 总结日常工作中遇到的常见问题, 并提出具体解决方案。结果 共发现 4 大类常见应用问题, 并自己或厂家工程师指导下排除故障。结论 Sysmex-XS 系列全自动五分类血液分析仪存在的共性问题应引起检验工作者重视。

关键词:研究; 血液分析仪; 常见问题; 解决方案

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 17. 042 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)17-2004-03

日本 Sysmex 株式会社生产的血液分析仪在国内众多实验室使用。本科拥有数台不同型号的 Sysmex-XS 全自动五分类血液分析仪, 通过多年的使用, 发现不同型号仪器存在共性问题并采取措施排除, 现报道如下。

1 末梢血采血不当结果误差及解决方法

通过挤或刮的方式采末梢血容易导致细胞聚集和破坏, DIFF 通道白细胞(WBC)分类散点图异常。在散点图右上方有大量异常散点(非 IG#), 引起 IG# 假性报警。解决方法: 用毛细管采集末梢血。

采集末梢血混匀后立即上机检测血小板(PLT)偏低原因因为血液抗凝需要一定时间, 采集末梢血混匀后立即上机检测 1 min 内 PLT 重复性极差, PLT 直方图粗糙, 提示 PLT 有聚集现象。5 min 后再次混匀检测, PLT 直方图光滑, 各项结果渐趋稳定。解决方法: 末梢血采集混匀后, 不能立即上机检测, 应至少放置 5 min 后再混匀检测。

标本混匀不充分对结果的影响, 错误标本混匀: 一手抓住试管上部, 通过腕关节摇动试管轻轻混匀标本, 混匀不充分, 抗

凝效果不好, DIFF 通道 WBC 分类散点图杂乱, 不分类。解决方法: 左手抓住试管上部, 右手食指弹试管底部, 用力混匀, 让标本产生上下翻滚的效果。

婴幼儿由于静脉血采集困难, 多采用末梢血, 但采集方法各异^[1-2], 笔者采用推荐方法(上海儿童医学中心经验): 在微量管中加入质量浓度为 5% EDTA-K₂ 3 μL, 再用 80 μL 毛细管采 80 μL 末梢血加入, 立即用手指弹微量管底部混匀。80 μL 的标本可以在 XS 上做 3 次。如果采集 80 μL 困难, 采集 50 μL 也可做两次, 抗凝剂用量改为 5% EDTA-K₂ 2 μL。

2 WBC 计数与分类误差及解决方法

2.1 部分仪器单核偏高 一般血液分析仪的校正品都没有 WBC 分类的校正。因此五分类的校正只有依据检验医生的镜检五分类结果做仪器 WBC 的分类校正。如果 XS 单核偏高, 可以根据多名有丰富经验检验医生的镜检单核的百分比结果做 XS 的 WBC 分类的校正, 把 XS 分类结果校正到与检验医生的镜检结果一致, 这样仪器单核偏高的问题就可以解决了。如果单核真正增高并触及复检规则, 则必须镜检^[3]。

△ 通讯作者, E-mail: ysw615@163. com。