

· 质控与标规 ·

## 自制质控品在化学发光仪上的应用

董莉, 易青, 杜肖彦<sup>△</sup>

(内蒙古医科大学附属检验科, 内蒙古呼和浩特 010059)

**摘要:**目的 探讨自制质控品在化学发光仪上应用的可行性。方法 收集血袋中残余的血清作为基质血清。制备肿瘤标记物[癌胚抗原、甲胎蛋白、糖链抗原 125(CA125)、CA199、CA153、人绒毛膜促性腺激素、总前列腺特异性抗原]及激素类标记物(促黄体生成激素、促卵泡成熟激素、雌二醇、睾酮、孕酮及泌乳素)复合质控品,统计 12 个月各项的月均值、变异系数(CV)%值、累计均值、CV%值和失控次数。结果 所有分装保存的自制质控血清冻融后外观清澈、透明,未见浑浊及沉淀。上述项目月平均值、累计平均值的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),上述项目月平均值与累计平均值比较,未见显著漂移及趋势变化。激素各项目每月室内不精密度均控制在允许范围内。1 年中监测到失控报警 36 次,其中,系统误差 25 次,随机误差 11 次。结论 自制质控品具有良好的稳定性,能及时发现检测系统的不稳定性因素,确保化学发光仪检测结果的可靠性。

**关键词:**肿瘤标记,生物学; 激素类; 质控品

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)09-1172-03

### Application of self-made quality control materials on chemiluminescence analyzer

Dong Li, Yi Qing, Du Xiaoyan<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

**Abstract:** Objective To investigate the feasibility of self-made quality control materials on chemiluminescence analyzer. **Methods** Residual serum in blood bags were collected and served as matrixes. Complex quality control materials of tumor markers[carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 125(CA125), CA199, CA153, human chorionic gonadotrophin and total prostate specific antigen] and hormonal markers(luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, testosterone, progesterone and prolactin) were prepared. The monthly average value, coefficient of variation(CV)% value, cumulative average value and the number of out-of-control of each marker during the 12 months were calculated. **Results** All self-made quality control serum which stored and packaged separately showed appearance of clear and transparent after freezing and thawing, without turbidity and sedimentation. Difference of monthly average value and cumulative average value of each marker had no statistical significance ( $P>0.05$ ). Compared with monthly average value and cumulative average value of each marker, no obvious drift and trends were found. Monthly indoor imprecision of each hormonal marker were controlled within the allowable range. 36 times of out-of-control alarm were monitored during a year, among them, 25 for system error and 11 for random error. **Conclusion** Self-made quality control materials has good stability and may find the instability factors of detection system timely to guarantee the reliability of test results of chemiluminescence analyzer.

**Key words:** tumor markers, biological; hormones; quality control materials

化学发光仪具有快速、准确、敏感性高等特点,已成为各医院的必备检测仪器,并广泛用于临床检验中,尤其对性激素类物质及肿瘤标记物的检验,化学发光仪发挥了重要的作用。各项的室内质量控制(internal quality control, IQC)是确保检测质量的重要措施之一。在 IQC 活动中,质量控制品(质控品)是重要因素之一,目前国内实验室多采用进口质控品,尤其是干粉制剂,干粉制剂一般需要复溶,因此会产生较大的误差;液体质控品存在有效期短、包装小、瓶间差的不足,这使 IQC 难以规范进行。笔者从 2009 年开始利用患者输血后废弃配血小管的剩余血清作为基质,采用肿瘤标记物高的患者血清作为添加物,自制肿瘤标记物质控品;采用健康的更年期妇女及垂体微腺瘤患者血清[泌乳素(prolactin, PRL)浓度高]作为性激素添加物,自制性激素类质控品,现就自制质控品的稳定性及

实际应用价值进行评价,报道如下。

### 1 材料与方法

**1.1 主要仪器** Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)及其原装配套试剂、校准品。

**1.2 复合项目混合血清的配制** 收集输血科配血后血袋软管中残余的血清作为基质血清。收集患者进行肿瘤标记物测定的高浓度血清作为肿瘤标记物质控品的添加分析物(最好是各项目都测定的)。选择更年期妇女血清[(卵泡刺激激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)高]、垂体腺瘤患者及早期妊娠妇女血清作为性激素类质控品的添加分析物。以上血清均无溶血、黄疸、乳糜,且乙型肝炎病毒表面抗原、抗丙型肝炎病毒抗体、抗梅毒螺旋体抗体、人类免疫缺陷病毒抗原/抗体检测均为阴性,置

-20 ℃ 保存备用。将储存的备用血清室温下融化,根据已知浓度计算所需量,分 2 组,一组为肿瘤标记物组(P 组),包括甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA153、CA199、总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, TPSA)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG);另一组为激素组(E 组),包括 FSH、LH、睾酮(testosterone, To)、雌二醇(estradiol, E2)、PRL 及孕酮(progesterone, Pro)。分别用正常混合血清稀释,调整阳性血清量以达到各项浓度为目标值,每组包括 2 个浓度,即医学决定水平浓度 1 和检测限附近浓度 2。混匀,3 000 r/min 离心 15 min,冰箱 2~8 ℃ 放置 1 周以破坏不稳定成分。以每份 0.5 mL 量分装于 EP 管内,封口,标识 P1、P2、E1、E2。置 -20 ℃ 储存,整个过程所需试管、烧杯、吸管及 EP 管等均经高压灭菌。

**1.3 自制质控血清稳定性分析** 从 2012 年 1 月 1 日开始,每日从 -20 ℃ 冰箱按每组 1 支取出,室温复溶 30 min,并观察其外观(有无浑浊和沉淀),随日常标本一起测定,并绘制质控图。月底统计各指标的均值、累计均值、变异系数(coefficient of variation, CV)% 值,年终统计各指标的月均值、累计均值、累计 CV% 值,比较月均值变化,分别比较肿瘤各项目月均值及累计均值,比较激素各项目 IQC 的月 CV% 及累计 CV%。

**1.4 自制质控血清在 IQC 中的应用** 用自制质控血清作为

室内质控品,与日常标本一起测定,每工作日 1 次,每次检测 2 个浓度。以  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$  作为失控规则<sup>[1]</sup>。对失控数据点进行误差类型及失控原因分析,并采取纠正措施;依据个体内生物学变异制定 IQC 不精密度控制规范<sup>[2-3]</sup>,即不精密度小于生物学变异的 0.5,AFP、PSA、CEA、CA153、CA125、CA199、FSH、HCG、LH、PRL、E2、Pro、To 质控物 IQC 不精密度控制的允许总误差(allowed total errors, TEa)分别为 12.8、33.6、24.7、38.2、39.0、20.9、12.2、3.0、19.9、19.8、21.6、12.5 及 14.0<sup>[4]</sup>。连续应用 12 个月,每月进行 IQC 综合分析,包括月平均值、累计平均值,月 CV% 值,累计 CV% 值。平均值漂移或趋势变化、失控次数、错误类型及其原因、IQC 不精密度是否满足控制要求等。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,组间比较采用方差分析,以  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

所有分装保存的自制质控血清冻融后外观清澈、透明,未见浑浊及沉淀。上述项目月平均值、累计平均值的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1,上述项目月平均值与累计平均值比较,未见显著漂移和趋势变化。激素各项目 IQC 的月 CV%、累计 CV% 与不精密度见表 2,各项目每月室内不精密度均控制在允许范围内。12 个月室内质控活动中,失控报警 36 次,其中,系统误差 25 次,随机误差 11 次。

表 1 2012 年自制肿瘤质控血清各项目月平均值及累计平均值比较

指标	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	累计	F	P
AFP(U/mL)															
低	7.0	6.9	6.9	6.7	7.0	7.0	7.0	6.9	7.0	6.9	6.8	6.9	6.9	2.6	0.078
高	29.4	29.7	29.4	28.5	28.7	28.7	29.5	28.0	29.2	29.5	28.8	29.4	28.8	3.7	0.063
CEA(ng/mL)															
低	2.6	2.5	2.5	2.6	2.52	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.9	0.071
高	28.1	28.4	28.2	28.7	28.4	28.5	28.8	29.5	29.2	28.6	29.7	28.4	28.8	3.8	0.091
TPSA( $\mu$ g/L)															
低	1.6	1.5	1.6	1.4	1.2	1.5	1.4	1.5	1.6	1.4	1.5	1.6	1.5	3.7	0.072
高	35.1	34.4	34.4	33.3	32.7	32.5	36.2	35.1	34.4	35.1	33.3	34.4	35.2	4.7	0.082
CA125(U/mL)															
低	14.8	14.7	13.8	13.4	13.1	14.2	15.1	14.7	13.4	14.4	13.8	15.1	14.2	3.8	0.081
高	46.3	45.9	46.1	44.7	45.7	44.2	42.5	41.8	47.4	45.8	44.7	45.8	45.8	4.2	0.092
CA153(U/mL)															
低	11.1	10.9	10.8	10.7	11.0	11.2	12.0	11.0	11.7	11.7	12.0	11.7	11.0	3.9	0.065
高	35.3	35.0	33.1	35.3	36.1	37.7	31.6	33.6	32.5	35.1	33.0	35.6	34.2	3.6	0.063
CA199(U/mL)															
低	13.4	13.3	12.6	12.6	12.5	13.2	13.4	11.8	12.0	12.4	12.2	12.3	12.1	3.7	0.080
高	238.3	236.0	234.3	227.5	2266.9	227.9	225.5	234.1	242.3	234.2	241.3	237.9	241.6	4.1	0.068
HCG(U/L)															
低	51.3	52.0	56.3	54.0	53.9	52.0	54.2	53.3	52.9	53.7	54.2	52.1	52.4	4.2	0.067
高	243.5	235.3	234.5	271.1	271.1	268.3	274.7	274.9	267.9	258.6	255.3	262.3	258.6	5.7	0.092

表 2 2012 年激素各项目 IQC 的月 CV% 及累计 CV%

指标	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	累计	F	P
FSH															
低	3.5	3.4	3.3	2.2	1.8	1.6	3.1	2.3	1.4	1.7	3.1	1.6	3.1	2.3	0.054
高	2.6	2.2	1.6	1.6	1.7	2.1	1.5	1.8	2.0	1.4	1.7	2.2	2.2	2.2	0.063
LH															
低	4.1	4.1	5.1	1.5	2.6	1.3	1.8	1.6	1.7	2.2	1.8	2.7	3.2	3.5	0.092
高	4.2	1.4	2.7	2.0	1.4	1.9	1.7	1.8	2.3	1.9	2.2	1.4	3.0	4.0	0.085
E2															
低	6.6	6.2	2.8	6.1	4.6	3.6	4.1	3.8	3.7	3.0	3.0	2.8	4.3	4.1	0.085
高	4.7	2.3	3.8	2.2	2.1	2.3	2.1	2.0	2.0	3.5	3.3	3.0	4.0	2.6	0.062
To															
低	6.3	5.2	8.11	6.8	5.3	5.2	5.4	4.5	6.1	3.8	4.8	6.1	7.8	4.1	0.073
高	6.6	3.4	5.1	4.5	3.8	2.7	2.5	3.1	2.7	3.1	3.2	3.1	6.1	5.5	0.067
PRL															
低	3.1	1.6	2.2	1.5	1.1	1.8	1.7	2.2	2.1	2.2	2.2	2.1	3.1	9.7	0.078
高	4.1	2.1	1.8	2.2	2.1	1.6	1.5	1.8	1.7	2.2	2.11	2.2	3.0	1.8	0.053
Pro															
低	5.2	2.4	3.1	2.4	2.6	3.2	4.2	2.8	3.3	2.7	3.5	4.1	4.2	2.4	0.068
高	3.7	2.8	2.4	2.4	3.2	3.7	2.8	3.2	3.1	2.8	3.1	3.3	3.7	4.2	0.062

### 3 讨 论

IQC 控制着整个实验流程,如样本吸取、样本测定、结果分析等,是质量管理体系中的一个重要环节。做好实验室室内质控是确保检测质量的重要保证。质控品是保证室内质控工作顺利进行的重要物质基础。室内质控品性能包括稳定性、基质、瓶间差、分析物水平及预处理要求等<sup>[5-6]</sup>。理想的质控品应具有与检测标本相同的基质,这样基质效应最小;尽量购买 1 年用量同批号的具有 1 年以上有效期的质控品,这是保持质控品稳定性的保证<sup>[6]</sup>。液体质控品可避免由于复溶而导致的实验误差及瓶间差。质控品浓度应尽量选择处于检测限附近及医学决定水平的浓度。

目前,国内肿瘤标志物及激素类检测质控品存在较多的问题,包括:单项检测质控品的操作繁琐、液体质控品的稳定性较差、进口质控品价格高昂等<sup>[7]</sup>,笔者根据实验室检测项目的具体情况,以日常工作检出的高浓度血清为基础,将其调至合适浓度,并以健康人血清为基质,分装并自制多项目复合质控品,这样既消除了基质效应,又降低了使用前相关环节所致的瓶间差;小量分装,避免了开瓶后的效期问题。另外,本院采集标本量大,阳性标本丰富,能够满足 1 年用量。经连续 3 年的应用观察,自制质控品表现出稳定性好,无明显分解、浓缩的现象,能满足 IQC 的应用要求;并顺利通过了国际标准化组织(international organization for standardization, ISO)15189 认可委的评审、复审。

IQC 可有效监测检测仪器在运行过程中各个环节因素所导致的系统不稳定性,并及时采取纠正措施,避免检测结果出现不可接受的误差,是保证临床实验室检验结果质量的重要措施。本研究采用自制质控品实施 IQC,经 3 年的实践,其中 2012 年的 12 个月中,有 13 项指标的 IQC 月平均值及累计平均值无明显变化,未出现平均值漂移和趋势变化;月 CV% 和累计 CV% 均满足质量规范要求,表明在实验室检测系统的运

行中,精密性能优良,检测结果具有可重复性。但在研究的 1 年中,笔者监测到 25 次系统误差报警,11 次随机误差报警,其中,19 次与试剂相关,3 次与校准品相关,2 次与标本相关,1 次与检测池的更换相关;在随机误差中,2 次与校准品相关,9 次未能发现原因,而不改变检测条件的情况下重做,显示质量在控。上述研究表明,检测系统运行中,试剂的保存与应用是不稳定的主要因素,与杨悦林等<sup>[8]</sup>的报道一致;同时,校准品的保存和应用、不同批号试剂的频繁更换以及仪器重要检测部件的更换,均是产生不稳定的因素,会导致不可逆的漂移。

### 参考文献

- [1] 王治国,李小鹏,武平原. 临床检验定量测定室内质控系统的建立[J]. 检验医学, 2004, 19(1): 6-9.
- [2] Ricós C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1999, 59(7): 491-500.
- [3] 申子瑜,李萍. 临床实验室管理学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [4] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997.
- [5] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 2 版. 上海科学技术文献出版社, 2007.
- [6] 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.
- [7] 陈文虎,张剑英,张毅敏,等. 多项目复合肿瘤标志物冻干质控品的制备[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(6): 559-561.
- [8] 杨悦林,胡大春,钱净,等. 血清肿瘤标志物检测自制质控品的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(1): 158-161.

(收稿日期: 2013-12-26)