

· 论 著 ·

自制甲状腺激素血清质控品的临床应用

邓 芳, 李 明, 陈少华, 孙永梅, 张 扬, 陈兆武

(安徽省肿瘤医院检验科, 安徽合肥 230001)

摘要:目的 探讨自制血清质控品在临床实验室甲状腺激素检测室内质量控制工作中应用的可行性。方法 把甲状腺激素检测结果高值患者血清,按一定比例与健康人群血清混合,配成血清质控品,分装后-20℃保存,每次和原装配套质控品同时检测游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺微球蛋白抗体(TMA)、甲状腺球蛋白抗体(TGA)等6项甲状腺激素项目,检测前观察质控品外观,连续检测6个月,观察其稳定性;利用EXCELL做J-L图,统计6个月内各项目均值、CV和失控次数,评价其在室内质量控制应用中的价值。结果 6个月内自制血清质控品冻溶后外观澄清透明、无沉淀及浑浊;第1、3、6、10、15、30、45、60、90、120天各项甲状腺激素量值未见明显变化;与原装质控品相比,CV值较低。在应用室内质量控制的6个月中,各项目第1、3、6个月及6个月累计结果无明显差异;项目均值及6个月累积均值间比较,未出现漂移或趋势变化;项目CV和累积CV均在控制允许范围内($CV < 1/3$ 倍总误差);6个月室内质控工作中出现4次失控:1_{3s},2次,2_{2s},1次,R_{4s},1次。结论 自制甲状腺激素血清质控品冷冻保存有较好的稳定性,可替代其进口质控品;在日常室内质控活动,通过EXCELL作J-L图能检测结果的精密性,发现不稳定因素,及时纠正处理以确保甲状腺功能检测结果可靠,有一定的临床应用价值。

关键词:甲状腺激素; 质控品; 血清

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)12-1720-03

Clinical application of serum thyroid hormone homemade quality control materials

Deng Fang, Li Ming, Chen Shaohua, Sun Yongmei, Zhang Yang, Chen Zhaowu

(Department of Clinical Laboratory, Tumor Hospital of Anhui Province, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of self-control materials serum thyroid hormone detected in the clinical laboratory internal quality control in applications. **Methods** The serum thyroid hormone test results in patients with high-value, the serum was mixed with a certain proportion of the healthy population, dubbed serum control materials, after aliquots -20℃. Every original supporting quality control and simultaneous detection of free thyroxine (FT4), three free triiodothyronine (FT3), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin (TG), thyroid-microglobulin antibody (TMA), thyroglobulin antibodies (TGA) and other thyroid hormone six items detected before the appearance of control samples was observed continuously detected six months to observe stability; used EXCELL do J-L maps, statistical mean of each project within six months, CV and uncontrolled number of observed values in the internal quality control applications. **Results** Within 6 months after the product was frozen homemade quality control serum soluble appearance clear and transparent, no precipitation and turbidity; 1, 3, 6, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 day of the first magnitude and no significant changes in thyroid hormone; compared with the original quality control materials, low CV values. In the six months internal quality control applications, the cumulative results of each project without 1, 3, 6-month and six months significantly different; project and six months mean cumulative comparison between the mean drift or change in trend did not appear; items and cumulative CV were in control of the allowable range ($CV < 1/3$ times within total variation); 6 months of internal quality control work, runaway alarm; 1_{3s}, 2 times, 2_{2s}, 1 times, R_{4s}, 1 times. **Conclusion** Serum thyroid hormone homemade frozen control samples have better stability, and can replace its import control materials; internal quality control in their daily activities, through EXCELL test results for J-L diagram precision can find instability timely corrective treatment to ensure that thyroid function test results are reliable, worthy of clinical application.

Key words: thyroid hormone; quality control materials; serum

近年随着检测性能敏感性的提高、生活水平的提升和饮食结构的改变甲状腺结节、甲状腺癌等甲状腺疾病的发病率逐年增高^[1],甲状腺功能检测受到越来越多的关注。其中,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺微球蛋白抗体(TMA)、甲状腺球蛋白抗体(TGA)等6项是比较常见甲状腺激素的检测项目,对甲状腺结节、甲状腺癌等甲状腺疾病的诊断、预后评估等有着重要的临床意义,成为临床实验室常规检测项目,故做好甲状腺激素检测的室内质量控制(IQC)变得越来越重要。而在室内质控活动中最关键的因素是质控品的来源,目

前临床检测常常使用与进口仪器相配套的原装质控品,往往有使用有效期短、订货周期较长和运行成本较高等缺点,导致甲状腺室内质控工作难以规范开展^[2]。本试验用甲状腺激素正常结果患者血清为基质,添加高浓度患者血清制作6项甲状腺项目的血清质控品,评价其稳定性及在临床实际工作中的价值,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 Roche电化学发光分析仪 E601(德国罗氏公司),原装配套试剂、质控液及校准品。各项目试剂批号/校准品批号分别为 FT3 173147/169833, FT4: 173745/172608,

TSH: 173594/172415; TG173222/172523, TGA173976/171261, TPO173118/172212; 质控液批号均为 170942。

1.2 自制甲状腺激素血清质控品的配制

1.2.1 血清来源 质控品基质血清收集来自本院就诊甲状腺激素检测正常范围内的健康人群静脉血清(均在 2 h 内分离), 放置 -20 °C 作为自制质控品基质血清备用。质控品添加血清收集 2013 年 11 月甲状腺激素检测高值的患者血清, 至少其中一项高于参考值上限 2 倍以上, (均在 2 h 内分离), 放置 -20 °C 作为添加血清备用。此 2 种血清要求无黄疸、无溶血、无乳糜混浊, 常见免疫项目如乙型肝炎病毒感染血清标志物、丙型肝炎病毒抗体、梅毒抗体及人类免疫缺陷病毒抗体均阴性结果。

1.2.2 质控血清配制过程 (1) 从 -20 °C 冰箱将基质血清、添加血清取出, 室温下避光融化。(2) 分别对基质血清和添加血清进行 FT3, FT4, TSH, TG, TGA, TPO 定值。(3) 根据测定结果, 按一定比例混合两种血清, 充分混匀后, 检测其甲状腺激素浓度是否达到预期浓度(参考范围上限或医学决定水平), 如某种甲状腺激素未达到预期浓度, 则用基质或者添加血清调整浓度, 直至接近期望值为止。

1.2.3 分装与保存 离心过滤后分别装入 1.5 mL EP 管, 不加防腐剂, 密封后垂直放置 -20 °C 冰箱备用。

1.3 自制质控品稳定性观察

1.3.1 日间变异比对分析 每工作日取 1 支自制质控品, 室温下融化, 观察其外观(有无浑浊及沉淀), 和原装质控品同时检测 6 项甲状腺激素浓度, 记录并监测第 1、3、6、10、15、30、45、60、90、120 天各甲状腺激素结果变化情况。

1.3.2 统计指标比对分析 连续监测 6 个月, 对数据进行统计学分析, 求出平均值(\bar{x})、标准差(s)、变异系数(CV), 并与原装配套定值罗氏质控品比对。

1.4 自制质控品在 IQC 中的应用

1.4.1 日常质控 自制质控品和罗氏原装质控品, 每工作日同时与临床检测样本检测。

1.4.2 质控目标设定 根据本科室室内质评结果和以往原装室内质控结果以及资料中甲状腺激素的生物学变异制定 IQC 不精密度控制规范, 即 $CV < 1/3$ 总误差, 连续观察 6 个月, 同时每个月对 IQC 进行综合分析, 观察 IQC 不精密度是否能满足设置的控制规范要求等。

1.4.3 室内质控应用 利用 EXCELL 制作 J-L 图, 用 \bar{x} 、 $\bar{x} + s$ 、 $\bar{x} + 2s$ 、 $\bar{x} + 3s$ 、 $\bar{x} - s$ 、 $\bar{x} - 2s$ 、 $\bar{x} - 3s$ 作图, 直接观看结果, 并每月计算月均值、累积均值、月 CV、累积 CV。

1.4.4 失控处理 用 1_{2s} 作为警告规则, $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 现作为失控规则, 及时根据质控图对出现警告或者失控的数据点进行分析, 并采取相应纠正措施。

1.5 统计学处理 多组结果间比较用方差检验, $\alpha = 0.05$ 。用 SPSS16.0 软件进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外观 所有分装保存的自制血清质控品, 经冻融后外观澄清透明, 未见浑浊或沉淀出现。

2.2 自制血清质控品稳定性

2.2.1 日间变异比对分析 第 1、3、6、10、15、30、45、60、90、120 天检测结果变化见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”), 各项甲状腺激素检测值未见明显变化。

2.2.2 统计指标比对分析 自制多项甲状腺激素临界质控血清与原装配套质控品的比对分析见表 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”), CV 在相近浓度水平均小于原装质

控品。

2.3 自制血清质控品在甲状腺检测 IQC 中的应用

2.3.1 日常质控图 利用 EXCEL 表格制定 6 种甲状腺激素日常质控图, 部分日常质控图见图 2~4。

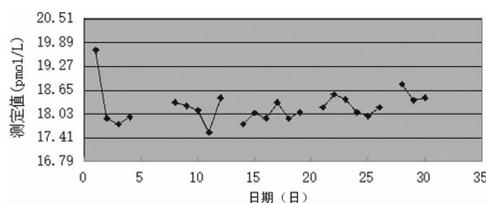


图 2 FT4 1 月份日常质控图

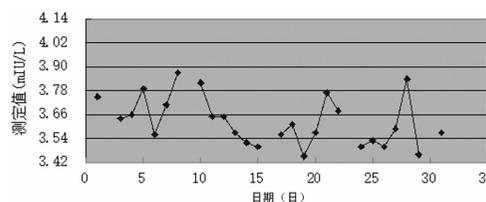


图 3 TSH 3 月份日常质控图

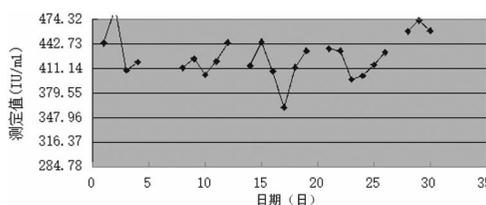


图 4 TGA 4 月份日常质控图

2.3.2 \bar{x} 和 s 比对分析 用自制血清质控品进行甲状腺激素检测, 每月 \bar{x} 和 s 及累计 \bar{x} 和 s 见表 2。各项目进行比较, 未出现明显漂移及趋势变化。

表 2 自制甲状腺激素血清质控品检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	第 1 个月	第 3 个月	第 6 个月	6 个月累计
TSH(mIU/L)	3.78±0.12	3.74±0.05	3.74±0.09	3.75±0.09
FT4(pmol/L)	18.65±0.62	19.20±0.24	19.99±0.68	19.28±0.51
FT3(pmol/L)	5.28±0.07	5.64±0.13	5.99±0.10	5.64±0.10
Tg(μ g/L)	76.71±1.7	71.66±2.12	71.29±1.78	73.22±1.87
TGA(IU/mL)	379.55±31.59	382.01±20.75	391.20±46.81	384.25±33.05
TPO(IU/mL)	37.14±4.60	42.98±3.97	50.28±5.03	43.47±4.53

2.3.3 变异系数比对 每月 6 项甲状腺激素项目 IQC 的 CV 和累积 CV 见表 3。6 个月自制血清质控品在各项甲状腺激素检测室内不精密度均控制在允许范围内, 各月 CV 和累积 CV 与目标 CV 比较均小于目标 CV 。设置质控目标为 $1/3TE$, TE 引自 Roche 试剂说明书中的总不精密度。

表 3 自制质控品检测 6 个月 IQC 月 CV 及累计 CV (%)

项目	第 1 个月	第 3 个月	第 6 个月	6 个月累计	质控目标
TSH	3.16	1.32	2.47	2.32	7.6
FT4	3.33	1.23	3.39	2.65	2.67
FT3	1.29	2.33	1.64	1.75	3.43
TG	2.22	2.96	2.50	2.56	10.0
TGA	8.32	5.43	11.97	8.57	9.2
TPO	12.38	9.24	9.94	10.52	15.4

2.3.4 失控比对 用自制血清质控品用于甲状腺激素检测 IQC6 个月的应用, 出现失控 4 次: 其中 FT4 出现 1 次 1_{3s} , 是由于试剂过期引起, 更换试剂后重做质控结果在控; TMA 出现 1 次 1_{3s} 和 1 次 R_{4s} , 均是由于定标过期引起, 重新定标后重做质控结果在控; TG 出现 1 次 2_{2s} , 更换质控品后重做质控结果在控。

3 讨论

全自动发光分析仪用于甲状腺激素检测越来越普遍, 其配套的原装进口质控品成本非常昂贵, 而且还常常更换靶值, 对开展日常室内质控工作造成极大不便^[3]。临床实验室每天有大量的患者血清需要废弃, 有研究资料显示采用患者血清自制室内质控品存在来源方便, 成本低廉的优点^[4], 但来自患者血清的甲状腺激素检查项目的自制血清在发光仪器上的应用较少见^[5]。鉴于本院是肿瘤专科医院, 异常的甲状腺激素检查结果比较容易收集, 不存在综合医院制备高水平质控物较难的情况^[6]。同时, 由于临床甲状腺激素检查常常是组合项目, 考虑临界水平的质控品对临床质控的价值更高, 故本实验室尝试采用患者临界值水平血清制做甲状腺激素混合室内质控品。

在临床实验室保证检验结果的措施中, 规范实施统计学室内质量控制是重要的环节, 可有效监测检测系统的人、机、料、环、法各环节因素导致的结果不稳定, 检验科据实际需求和规范要求, 制定切实可行的质量目标, 采取相对应的纠正措施, 可避免出现不能接受的误差, 从而保证临床的质量要求^[7]。本实验结合室内质控和室间质评制定的质量目标, 在运行期间, 6 项甲状腺激素检测指标月均值及累计均值未出现明显变化, 未出现漂移或趋势变化, 每月的 CV 及累计 CV 均在可控范围内, 说明本实验室甲状腺激素检测系统运行中, 精密度性能良好, 检测结果具有良好的可重复性。

通过表 1 和表 2 数据显示, 患者血清来源的自制多项甲状腺激素临界值水平质控血清在观察期内是稳定的^[8], CV 变化均在质控目标内, 且以仪器配套原装进口质控品作为参照, 自制质控品的 s 和变异系数与其接近, 甚至比原装质控品更理想。在两者的配对检验中, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明了两者的相关性良好。

由此可见, 自制甲状腺激素血清质控品质量稳定, 通过选

择合适的质控规则, 可应用于甲状腺激素检测的室内质量控制活动中。同时, 该质控品来源方便, 成本低廉, 不仅为科室节约了成本, 还提供长期的、稳定的、靶值均一的室内质控数据^[9-10]。

在本研究中, 由于经验有限, 对结果的信心不足, 仅仅选择单一浓度水平, 下一步将考虑高、低浓度水平的甲状腺激素质控品; 同时, 由于开展时间短, 没能建立更长效期的稳定性评价体系, 这将在以后的工作中完善。

参考文献

- [1] 向盈, 魏军平. 甲状腺结节诊断方法述评[J]. 医学综述, 2014, 20(4): 679-681.
- [2] 李鼎, 陆云, 刘兴党. 血清 TGA、TMA 复合室内质控血清的制备与应用评价[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(3): 336-337.
- [3] 戴卉, 钟志敏, 周小棉, 等. 肿瘤标志物质控血清的研制及其初步应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(19): 2557-2558.
- [4] 董莉, 易青, 杜肖彦. 自制质控品在化学发光仪上的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(9): 1172-1174.
- [5] 何思春, 王利君, 焦鑫. 质控血清冷冻保存对电化学发光测定甲状腺激素的影响[J]. 检验医学, 2010, 25(4): 321-322.
- [6] 申子瑜, 李萍. 临床实验室管理学误差及允许误差[J]. 检验医学, 2004, 19(1): 6-9.
- [7] Wilson JF. Survey of reference ranges and clinical measurements for psychoactive drugs in serum[J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(2): 243-247.
- [8] 钟志敏, 王维, 莫云丹, 等. 自制肿瘤标志物复合质控血清稳定性的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(15): 1137-1138.
- [9] 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.
- [10] 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: 2015-02-14)



(上接第 1719 页)

代头孢菌素(头孢吡肟)对 AmpC 酶亲和力较低, 能快速地通过细菌的外膜屏障, 对高产 AmpC 酶菌株具有强大的抗菌活性是治疗高产 AmpC 酶突变株的一线用药。碳青霉烯类药物虽然是 AmpC 酶的强诱导剂, 但由于它对 β -内酰胺酶具有高度的稳定性, 并能通过独特的外膜孔道迅速进入细胞, 是目前治疗同时产 ESBLs 和 AmpC 酶阴沟肠杆菌感染的最可靠的药物。高产 AmpC 酶和 ESBLs 的产生与 β 酰胺类抗菌药物的广泛应用有着直接关系。因此, 临床医生应提高警惕避免继续使用第三代头孢菌素, 以减少新型耐药菌的出现。

参考文献

- [1] 王凤霞, 胡祎明, 胡志东, 等. 阴沟肠杆菌的耐药性分析及其耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21): 5128-5130.
- [2] 刘晔华, 王世瑜, 陈锦艳, 等. 831 株阴沟肠杆菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(15): 3759-3761.
- [3] 蒙雨明, 韦柳华, 彭华. 阴沟肠杆菌的感染分布及耐药性分析[J].

中华医院感染学杂志, 2013, 23(17): 4284-4285.

- [4] 张世勇, 胡佳林, 许涛. 106 株阴沟肠杆菌临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1519-1520.
- [5] Paterson DL, Bonomo RA. Extended spectrum beta-lactamases: a clinical update[J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(4): 657-659.
- [6] Pai H, Hong JY, Yeon JH, et al. High prevalence of extended spectrum β -lactamase-producing strains among blood isolates of Enterobacter spp. Collected in a tertiary hospital during an 8-year period and their antimicrobial susceptibility patterns[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(8): 3159-3162.
- [7] Moland ES, Hanson ND, Black JA, et al. Prevalence of newer beta-lactamase in gram-negative clinical isolates collected in the United States from 2001 to 2002[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(9): 3318-3322.
- [8] 王凯. 123 株阴沟肠杆菌的临床分布和耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(1): 187-189.

(收稿日期: 2015-03-02)