

费,产生很好的社会、经济效益。此外,目前当地居民已信任成华区医疗机构的检验水平,区级临床医生对于疾病诊治更有信心,居民口碑效应突显,引导患者不再舍近求远到华西医院就诊,成功引导患者分级诊疗,成华区医疗卫生机构门诊量比去年同期增加 68.19%,患者满意度达 92.7%,提高了居民对社区医生的信任度,从而缓解华西医院医疗压力,使华西的优质医疗资源更多地服务于疑难重症患者。这一全方位的检验同质化工作模式可以在医联体工作中复制,具有重要的社会价值。

## 参考文献

- [1] 潘宇,刘宏宇,孙洪涛,等.我院跨区域医疗联合体合作模式探索与思考[J].中国医院管理,2018,38(8):57-59.
- [2] 马长娥,彭明强.医联体之中国式探索与发展[J].中日友好医院学报,2015,29(2):116-118.
- [3] 邢春利,彭明强.我国实施分级诊疗制度的现状及其思考[J].中国医疗管理科学,2015,2(2):9-13.
- [4] 程南生,徐宁,刘姿,等.服务供应协同模式在华西一成华区紧密型医联体中的应用[J].预防医学情报杂志,2018,34(10):1346-1348.

- [5] 陈也立,杨一恺,贺勇,等.华西一成华区紧密型医联体下检验设备共享模式[J].预防医学情报杂志,2018,34(10):1344-1345.
- [6] 吴显兰,袁永强.医疗机构检查检验结果互认之思考[J].卫生经济研究,2017,33(362):53-54.
- [7] 陈洪卫,侯彦强.公立集约化临床检验结果互认的探索与实践[J].国际检验医学杂志,2017,38(1):138-140.
- [8] 陈喜军,陈发林,王友基.福建省三级医院临床检验互认项目参考区间现状[J].检验医学,2016,30(31):419-422.
- [9] 刘锐,浦春,汪雨儿.不同检测系统部分急诊生化结果的比对和偏倚评估[J].检验医学与临床,2011,8(20):2458-2460.
- [10] NCCLS. Method Comparison Bias Estimation Using Patient Samples. Approved Guideline-second Edition[S]. EP09-A2-IR,2010,30(17):1-56.
- [11] 胡志坚,韩峰,王文娟,等.多角度分析检验医学的作用与管理[J].国际检验医学杂志,2017,38(3):428-430.
- [12] 熊怀民,严心淳,蒋廷旺,等.常熟市医学检验区域化集成平台的建立与应用[J].临床检验杂志,2012,30(11):874-877.

(收稿日期:2018-05-25 修回日期:2018-08-10)

## 管理·教学

# 自身抗体实验室检测质量管理的浅见

安成,冯雪,邱红梅,刘贵建<sup>△</sup>

(中国中医科学院广安门医院检验科 100053)

**摘要:**自身抗体的检测是自身免疫性疾病(AID)的诊断和治疗的重要实验室指标,其结果的准确与否直接影响临床医生对疾病的判断。本文从自身抗体检测方法现状和自身抗体实验室检测质量面临的问题与挑战的角度,提出自身抗体实验室检测质量管理的策略。

**关键词:**抗核抗体; 质量管理; 自身抗体; 自身免疫性疾病

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.031

**中图法分类号:**R446.9

**文章编号:**1673-4130(2018)24-3117-03

**文献标识码:**B

自身抗体对自身免疫性疾病(AID)的诊断与鉴别诊断、病情评估及预后判断具有重要的作用,在 AID 的临床诊疗过程中发挥着越来越重要的作用。随着人们对 AID 疾病的认识、治疗技术和应用科学技术的发展,自身抗体检测试剂的生产和方法学的研制在国内得到迅速发展,国内外各种专家共识的发布<sup>[1-4]</sup>,使自身抗体检测质量的规范化管理显得日益重要。

## 1 自身抗体检测方法现状

抗核抗体(ANA)是以真核细胞各种成分为靶抗原的非器官特异性自身抗体。随着免疫荧光抗体技术的改进及人源培养细胞抗原基质的广泛应用,目前对 ANA 靶抗原的理解已由传统的细胞核成分扩展到

包括细胞核、细胞浆、细胞骨架、细胞分裂周期蛋白等的整个细胞。从 2018 年卫生健康委员会临床检验中心自身抗体室间质量评价数据分析得知,间接免疫荧光法和酶联免疫吸附法是国内主要的检测方法(表 1),绝大多数实验室采用间接免疫荧光法检测总 ANA。间接免疫荧光法是以啮齿动物组织和培养细胞为基质,用荧光标记的抗人免疫球蛋白抗体检测血清中与之相应答的自身抗体成分的一种检测方法。由于 HEp-2 细胞具有人源性、核抗原种类丰富、特异性强、含量高、细胞核大、结构清晰、易于结果观察及荧光染色模型的判读等特点,被认为是检测 ANA 总抗体的理想生物基质片材料。因此以 HEp-2 细胞为

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liuguojian@163.com。

本文引用格式:安成,冯雪,邱红梅,等. ANA 自身抗体实验室检测质量管理的浅见[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(24):3117-3119.

基质的间接免疫荧光法被美国风湿病学会和欧洲自身免疫标准化促进会等专业学会推荐为 ANA 检测的“参考方法”。酶联免疫吸附试验是使用纯化或重组抗原检测 ANA 总抗体,具有操作简单、可实现自动化等优点。但是由于在纯化抗原过程中的抗原性“减弱”或“失活”,或重组抗原的决定簇缺乏部分天然的高级结构以及无法完全重组全部抗原成分而导致假阴性现象。

表 1 852 家实验室 ANA 检测方法分布情况

ANA 检测方法	实验室(n)	百分比(%)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	99	11.6
间接免疫荧光试验(IFA)	713	83.7
免疫渗透层析试验	2	0.2
化学发光免疫试验(CLIA)	6	0.7
化学发光酶免疫试验(CLEIA)	2	0.2
免疫印迹(包括 western-blot 和 RIBA(重组免疫印迹试验)等)	20	2.3
其他	10	1.2
总计	852	100

目前,参加全国室间质量评价的 852 家实验室,75%左右的实验室使用同一厂家的试剂。总 ANA 检测滴度报告存在 1:2 倍和 1:3.2 倍 2 种稀释系统,1:2 倍稀释系统是传统的稀释系统,被大多数文献和专业团体发布的专家共识、标准、指南等文件所采用,而 2018 年卫生健康委员会临床检验中心数据显示,国内 80%以上的临床实验室采用 1:3.2 倍的稀释系统,远远高于国外(仅占 1.64%)<sup>[5]</sup>。以往实验室采用间接免疫荧光法进行筛查,对阳性的样本再采用酶联免疫方法或蛋白印记(膜条印记)方法进行靶抗原的确认,形成串联的实验流程。但是经过多家实验室研究发现<sup>[6-7]</sup>,这样的实验流程会造成 10%~15%的阳性样本漏检率。用 ANA 特异抗体直接筛查会造成 19.65%的漏检。因此推荐使用 ANA 间接免疫荧光法和膜条印记法同时对样本进行检测的流程,提高阳性检出率,有助于 AID 的诊断。

## 2 自身抗体实验室检测质量问题与挑战

自身抗体在自身免疫性疾病诊疗中的作用日益重要,各协会、政府部门和企业更加重视自身抗体检测的质量管理,开展自身抗体检测的室间质量评价活动。从 2002 年开始进行自身抗体的实验室间比对计划,卫生健康委员会临床检验中心每年组织 2 次能力比对计划,项目覆盖 ANA 的颗粒性、均质型、着丝点型等核型<sup>[8]</sup>。到目前为止,阳性符合率达到 98%以上,核型回报正确率为 95%~99%,但滴度报告结果并不理想。除了卫生健康委员会临床检中心提供能力比对计划外,还有中华医学会风湿病学会专业委员

会、中国医师协会风湿免疫专科分会、试剂厂家和国外一些组织机构如美国病理协会和英国临床病理认可委员会等组织提供室间比对计划。笔者认为能力/室间比对数据不能客观反映当前 ANA 检测的常规质量,原因在于:(1)能力/室间比对样本核型种类少,远少于《抗核抗体检测的临床应用专家共识》<sup>[4]</sup>颁布的必报核型;(2)能力/室间比对样本报告核型以主要核型为主,次要核型未纳入考核标准,复杂度低于临床样本,在临床上,通常会见到 2 个以上的核型,需要通过稀释来区分主次核型(以滴度高的为主核型);(3)尽管强调能力/室间比对样本与临床样本同样对待、同时检测,但实际上实验室会给能力/室间比对样本以更多的关注,可以认为检测结果是实验室最佳条件下的实验结果;(4)上下一个滴度范围的差异作为可接受标准的限定条件过宽,无论是 1:2 倍稀释系统还是 1:3.2 倍稀释系统的起始稀释倍数都很高,通常为 1:80 和 1:100。虽然稀释倍数为 1:2 或 1:3.2,但是随着滴度的增高,待测物质实际的浓度相差很大,这时再使用上下一个滴度范围作为评价标准是否合适呢?根据 EP12 文件中 C50、C5 和 C95 的定义可知<sup>[9]</sup>,在 C5 至 C95 范围以外的浓度物质被测定结果的一致性大于 95%。因此,笔者认为对自身抗体检测的样本应以靶滴度为判定标准,即达不到或超过靶滴度为不符合。另外,稀释系统应尽早统一,以利于实验室间结果的比对和临床医生诊疗活动的开展,这有赖于临床、实验室和企业的共同努力和推进,尤其是临床医生团体。

## 3 自身抗体实验室检测质量管理策略

### 3.1 制度上的保证

自身抗体实验室检测以手工操作为主,对实验结果的影响因素较多,间接免疫荧光法结果的判读需要丰富的阅片经验,对人员的要求较高。国外对自身免疫实验室各级人员的资质有明确的要求(学位、经验等)<sup>[10]</sup>,而我国没有相应的规定,甚至在一些医院,管理者并没有意识到自身抗体检测实验项目的特殊性和专业性,为了平衡职工的意愿而采取轮岗制。因此,笔者强烈建议在制度上明确自身抗体检测技术岗位的职责,明确技术核心岗位从事者的能力要求,对相应的岗位进行授权。如同 CNAS-CL43《医学实验室质量和能力认可准则在临床血液学检验领域的应用说明》<sup>[11]</sup>一样明确相应人员的要求。同时对从事间接免疫荧光法检测的技术人员进行专业培训并定期评估其工作能力。

### 3.2 个性化质量管理方案(IQCP)的建立

实验室管理者也应从自身抗体检验项目的特点出发,建立相应的质量管理方案。如 IQCP 所示<sup>[12]</sup>,借助一切信息资源,尽可能地评估自身抗体检测的整个实验流程中的风险点(图 1),针对识别出的风险点制订质量控制

计划,在实施过程中监督并记录,然后评估实施效果,纠正问题,进而形成风险评估、质量控制计划、质量评估的循环流程,减少或将影响检验质量的风险降到最低,达到提高检验质量的目的。

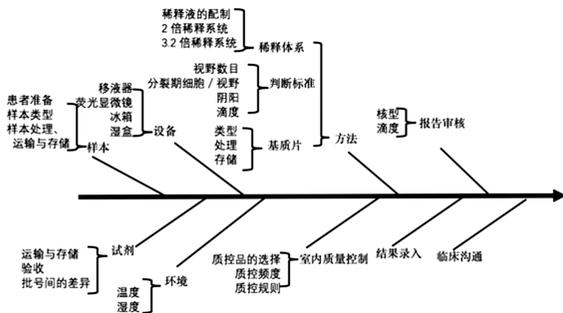


图 1 ANA 检测实验风险评估鱼骨图

**3.3 室间质量评价方案的改进** 尽管进行自身抗体检验项目能力/室间比对的渠道较多,但在实际操作上还有改进的空间。《抗核抗体检测的临床应用专家共识》结合我国 ANA 检测的临床实践和疾病谱情况,建议 13 种核型为必报核型,15 种核型为选报核型<sup>[4]</sup>。而能力/室间比对计划每年仅提供最常见的几个核型,如均质型、核颗粒型、胞浆颗粒型等,不能覆盖所有必报核型,对大多数实验室来说没有认知难度,若少见核型样本不易获得,能力/室间比对组织者应参照血细胞形态学室间质量评价的形式,以图片形式考核参加者认知的能力,并回答相关的问题,从而提高对 AID 的诊断能力。在临床上混合核型比较常见,质评标本也可模拟临床样本制备成多个核型,发放给参评实验室。

**4 结 论**

ANA 的检测是 AID 的诊断和治疗的重要实验室指标,其结果的准确与否直接影响临床医生对疾病的判断。由于 ANA 检测方法的手工操作和主观判断因素的影响,检验结果的重复性和准确性受到限制,需要制定标准的操作流程,加强操作人员的技术培训,从制度、流程和实验性能上着手,加强自身抗体检测的实验室管理,进一步提高自身抗体的检测质量。

**参考文献**

[1] CLSI. I/LA2-A2; Quality Assurance of Laboratory Tests for Autoantibodies to Nuclear Antigens; (1) Indirect Flu-

orescence Assay for Microscopy and (2) Microtiter Enzyme Immunoassay Methods; Approved Guideline-Second Edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2006; 1-18.

[2] AGMON-LEVIN N. DAMOISEAUX J. KALLENBERG C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 17-23.

[3] 中国免疫学会临床免疫学分会. 自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(7): 437-443.

[4] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗核抗体检测的临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(4): 275-280.

[5] 李永哲. 自身抗体检测技术临床推广和应用和质量保证工作中应重视的问题[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 769-773.

[6] 胡朝军, 李俊, 张道强, 等. 间接免疫荧光法筛查抗核抗体与特异性抗体检测的相互关系[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(3): 179-185.

[7] 郭慧娟, 尚晓泓. 抗核抗体筛查试验阴性与特异性抗体确认试验阳性的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 142-144.

[8] 张瑞, 张括, 王璐楠, 等. 2006-2011 年中国临床实验室检测自身抗体的室间质量评价[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(3): 271-276.

[9] CLSI. EP12-A2; User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline-Second Edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2008; 5.

[10] KAVANAUGH A, TOMAR R, REVEILLE J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(1): 71-81.

[11] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL43: 医学实验室质量和能力认可准则在临床血液学检验领域的应用说明[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2012; 3.

[12] CDC, CMS, US Department of Health and Human Services. IQCP-Individualized Quality Control Plan; Developing an IQCP-A Step-by-Step Guide[S/OL]. [2018-06-11]. <http://www.cdc.gov/clia/Resources/IQCP>.

(收稿日期: 2018-05-16 修回日期: 2018-09-24)