

## 医学参考系统在我国 IVD 企业的应用与思考

唐利萍, 刘明锦, 刘冠财, 鄢中华, 蔡华, 杨涛, 孙可其

(迈克生物股份有限公司参考系统部, 四川成都 611731)

**摘要:** 基于量值溯源的参考系统是检验医学领域重要的研究课题, 也是体外诊断产品 (IVD) 企业提升产品质量和影响力的重要研究方向。检测结果的准确性和可靠性是临床科学诊断、治疗、预防疾病的重要保障。文章从 IVD 企业的角度对医学参考系统的基础情况和分类进行简要的阐述, 从参考测量程序、参考物质、一致化研究 3 个方面介绍了参考系统在中国 IVD 企业中的应用; 对目前参考方法和参考物质数量无法满足企业和临床应用需求、IVD 行业对量值溯源和标准化的理解还不够完善、可提供参考测量服务的实验室网络缺乏等方面的问题进行归纳, 期望为检验医学参考系统相关研究者提供参考。

**关键词:** 检验医学; 体外诊断产品; 参考系统; 量值溯源

**Application and thinking of laboratory medical reference system in IVD enterprises of China** TANG Liping, LIU Mingjin, LIU Guancai, YAN Zhonghua, CAI Hua, YANG Tao, SUN Keqi. (Reference System Department of Maccura Biotechnology Co., Ltd., Chengdu 611731, Sichuan, China)

**Abstract:** The reference system research based on metrological traceability is an important research topic in the field of laboratory medicine, and it is also an important research direction for *in vitro* diagnosis product (IVD) enterprises to improve product quality and influence. The accuracy and reliability of test results are important guarantees for clinical diagnosis, treatment and prevention. In this review, from the perspective of IVD enterprises, basic situation and classification of medical reference system are briefly described. The reference system applied in IVD enterprises of China were introduced from the aspects of reference measurement procedures, reference materials and uniformity. The existing problems, such as the current number of reference methods and reference materials, can not meet the demand of enterprises and clinical applications, IVD industry understanding of metrological traceability and standardization is not perfectly enough, there is a lack of laboratory network for reference measuring service, were summarized. It is expected to provide a reference for the researchers of reference system of laboratory medicine.

**Key words:** Laboratory medicine; *In vitro* diagnosis product; Reference system; Metrological traceability

在“精准医疗”时代, 检验结果的准确性越来越受到临床检验机构的重视。作为实现精准检测重要载体的体外诊断产品 (*in vitro* diagnostic product, IVD) 扮演着不可替代的角色。实现测量结果的准确性, 最好的方式就是建立和保证检验结果的溯源性。实现溯源性的根本目的是追求患者样本检测结果的可靠性, 实验室只有使用具有溯源性的检测系统, 才能使检测结果可溯源。临床检验结果的准确, 就是要保证检测结果在时间和空间上都具有可比性, 因此作为量值溯源链中起承上启下作用的

IVD 企业应按照 ISO 17511 的要求, 保证校准品的定值具有计量溯源性<sup>[1]</sup>。

### 1 我国检验医学量值溯源概况

量值溯源就是通过一条具有规定不确定度的比较链, 使测量结果能与国家或国际标准联系起来<sup>[2-3]</sup>。临床检验结果的准确性主要通过校准实现量值溯源, 而溯源的源头通常被称为参考系统。

#### 1.1 参考系统概况

参考系统是医学检验结果量值溯源的基础, 包括参考测量程序、参考物质、从事参考

**基金项目:** 国家重点研发计划“国家质量基础的共性技术与应用研究”重点专项 (2019YFF0216500)

**作者简介:** 唐利萍, 女, 1989 年生, 硕士, 主要从事体外诊断产品的量值溯源研究。

**通信作者:** 孙可其, 联系电话: 028-87826777。

测量的实验室等<sup>[3]</sup>。参考测量程序指经过全面分析研究的测量程序，其产生的值具有与预期用途相称的测量不确定度，尤其是在评价测量同一被测量的其他测量程序的正确度和鉴定参考物质时。参考物质通常指有证参考物质（certified reference material, CRM），即附有证书的参考物质，其1种或多种特性值通过建立了溯源性的程序确定，使之可溯源到能精确复现该特性值的测量单位，其每种有证的特性值都附有给定置信水平的不确定度，在计量学领域也称标准物质<sup>[3-4]</sup>。参考测量实验室指实施参考测量程序并提供带有规定不确定度结果的实验室。

需指出的是，无论IVD企业采用何种方式建立参考系统，都必须是仪器、试剂盒、校准品组成的完整检测系统<sup>[2]</sup>。参考方法是参考系统的关键组成部分，参考方法的建立也是参考系统建立的第1步，因为相当一部分的参考物质由参考方法定值，所以参考实验室是运行参考方法的实验室<sup>[3-5]</sup>。

### 1.2 我国IVD企业相关认可情况

2005年，我国IVD企业开始建立医学参考实验室，从事参考方法建立、标准物质研制、国际标准物质赋值等工作。2007年，中国合格评定国家认可委员会（China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS）与中国计量科学研究院、国家卫生健康委员会临床检验中心联合成立了全国临床医学计量技术委员会，旨在推动我国检验医学量值溯源事业的发展。CNAS于2012年开展医学参考实验室认可（ISO/IEC 17025和ISO 15195联合认可）工作，作为ISO/IEC 17025校准实验室认可的一个特殊领域纳入国际实验室认可合作组织互认体系，在全球范围内实现结果互认。在此机遇下，我国医学参考实验室进入快速发展期<sup>[5]</sup>。截至目前，我国获得CNAS认可的企业医学参考实验室共有8家（表1），认可项目有95项，主要集中在酶学和底物类，非肽激素类和电解质是近年来的研究热点。

表1 我国企业医学参考实验室通过CNAS认可情况

实验室名称	首次认可时间	认可项目数/项							合计
		电解质	蛋白质	非肽激素	代谢物及底物	酶学	血细胞计数	维生素	
迈克生物	2013年		2	7	5	7	5	1	27
美康生物	2016年	4	1		3	7		1	16
迈瑞医疗	2015年		2		2	7	5		16
迪瑞医疗	2019年		1		2	7			10
复星长征	2018年					7			7
九强生物	2019年					7			7
利德曼	2018年					7			7
帝迈生物	2019年						5		5

注：表中空白表示此项未认可。

### 1.3 我国IVD企业参加国际参考实验室室间质量评价情况

2003年，由国际临床化学和检验医学联合会主办，德国临床化学和实验室协会承办的国际参考实验室室间质量评价<sup>[6]</sup>为全球的医学参考实验室提供了展示其参考测量能力的权威平台，也是国际临床化学与检验医学领域公认的最高水平的质量评价活动，堪称衡量参考实验室技术水平的金标准。随着我国医学参考系统的发展，参加国际参考实验室室间质量评价的中国IVD企业参考实验室从2008年的4家20个项目逐步发展到2018年的20家216个项目，见表2。

国际参考实验室室间质量评价涉及的项目必须是国际检验医学溯源性联合委员会（the Joint Committee on Traceability on Laboratory Medicine, JCTLM）推荐的参考测量程序，截至目前，包括代谢物类（9个）、电解质类（6个）、酶类（7个）、激素类（10个）、药物类（3个）、总蛋白、血红蛋白、糖化血红蛋白和25-羟基维生素D<sub>3</sub>，共计39项。以迈克生物为例，2018年参加的国际参考实验室室间质量评价项目共30个，在上述9个领域均有分布。

### 1.4 JCTLM服务实验室

JCTLM是由国际计量学会、国际临床化

表2 我国IVD企业近11年参加国际参考实验室间质量评价情况汇总表

个

参考实验室	参加项目合格数										
	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
迈克生物	8	10	11	12	13	6	9	10	12	20	30
中生北控	4	2	3	2	5	2	3	5	7	8	13
迈瑞医疗	4	10	10	12	12	11	10	12	11	12	13
利德曼	4	5	3	4	4	2	2	5	7	16	16
美康生物			4	7	12	16	19	20	20	22	24
科华生物			1	6	5	7	7	10	7	10	9
复星长征			5	4	4	6	6	7	7	6	7
九强生物			3	2	4	3	3	2	10	9	13
普瑞柏						8	4	4	8	8	
迪瑞医疗					1	7	4	7	8	15	16
安图生物									1	2	4
康大医疗									9	8	9
骏实生物									5		
百奥泰康									6	16	7
万泰生物									2	10	7
科方生物									4	6	5
宁波瑞源									8	8	10
大千生物										10	
夸克生物											7
爱普康											5
中元生物											4
北京金城											5
武汉高科											12
合计	20	27	40	49	60	68	67	82	132	186	216

注：表中空白表示无此项。

学和检验医学联合会、国际实验室认可组织联合成立的，致力于向全球公布满足其相关技术要求的国际参考物质、参考测量程序和参考测量实验室。根据JCTLM程序要求，通过国际实验室认可组织互认框架下认可机构的ISO/IEC 17025和ISO 15195认可是医学参考测量实验室进入其实验室列表的必要条件之一。

截至2020年1月，我国有8家机构的86个项目进入JCTLM的参考服务列表，其中3家为企

业参考实验室，迈克生物和美康生物均各有14项，分布在酶学、代谢物和底物、非肽激素、蛋白质（含糖化血红蛋白）和电解质领域，迈瑞医疗有7个酶学项目进入列表。见表3。

## 2 我国IVD企业参考系统的应用

目前，医学实验室普遍使用商品化试剂或方法，检验结果质量的主要责任者是检测系统（仪器、试剂）的制造者和使用者（临床检验中心、实验医学科、第三方检验机构等）<sup>[7]</sup>，已达成的

表3 我国医学参考实验室进入JCTLM列表情况

实验室名称	项目数量/项	分布领域
迈克生物	14	酶学、代谢物和底物、非肽激素、蛋白质
美康生物	14	酶学、代谢物和底物、蛋白质、电解质
上海市临床检验中心	12	酶学、代谢物和底物、蛋白质
北京航天总医院	12	酶学、代谢物和底物、蛋白质
广东省中医院	11	酶学、代谢物和底物、蛋白质
国家卫生健康委员会临床检验中心	9	酶学、代谢物和底物、非甾体激素、蛋白质
南通大学附属医院	7	酶学
迈瑞医疗	7	酶学

广泛共识是：IVD企业应建立检测系统的溯源性，保证其提供的检测系统能给出准确的结果，临床实验室应验证其所用检测系统的准确性。

### 2.1 参考测量程序的应用

目前，经JCTLM推荐的参考测量程序有50多项，主要集中在基于紫外分光光度法的生化领域，酶学参考方法的研究自建立初开始，在8家获得CNAS认可的企业参考实验室中，有7家获得了7个酶学项目的认可，蛋白质和代谢底物类有4个实验室获得认可。基于高效液相色谱串联质谱法的免疫类项目是近年的研究热点，有多个实验室已经开展激素、甲状腺功能、药物代谢项目的参考方法的研究。临检类

血细胞参考方法的研究是基于库尔特原理、紫外分光光度法、微比容离心法、流式细胞术等技术开展的全血细胞计数。数字聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）是一种新的核酸检测和定量方法，借助微液滴或微坑，通过单个模板分子的PCR扩增，可实现不依赖于标准曲线和参照样本的准确、绝对定量。在医学量值溯源中被称为决定性方法<sup>[8]</sup>，在肿瘤个体化诊疗、基因表达分析、无创产前检查、环境微生物检测等领域都有着广泛的应用<sup>[9]</sup>。此项技术目前处于研究阶段，相信在不远的将来会被推荐为参考测量程序。见表4。

表4 参考测量程序的应用

领域	检测原理	涉及方向
生化	紫外可见分光光度法、同位素稀释液相色谱串联质谱、电感耦合等离子体质谱	酶学、代谢底物、离子等
免疫 临检	同位素稀释液相色谱串联质谱 库尔特原理、紫外可见分光光度法、流式细胞术	甲状腺功能、激素、肿瘤、乙型肝炎、TORCH等 血细胞、凝血、尿沉渣等
分子	实时荧光定量聚合酶链反应、数字聚合酶链反应	基因表达、拷贝数变异肿瘤治疗、微生物检测等

IVD企业可依托建立的参考测量程序，构建从国际单位制（SI）—参考实验室—临床实验室不间断的量值溯源链，将IVD的检测结果溯源至国家或国际标准，从而确保检测结果的准确性，最终实现临床检验结果的互认<sup>[10]</sup>。

### 2.2 参考物质的应用

全球可以提供检验医学参考物质的机构主要有：英国国家生物制品检定所、美国国家标准与技术研究院、我国国家卫生健康委临床检验中心、中国计量科学研究院、中国食品药品检定研究院等。由于定值方式和溯源等级的不同，导致参考物质的正确度和不确定度不尽相同。

目前，参考物质已被广泛应用于IVD企业产品准确性和质量控制环节，与参考测量程序相比，由于参考物质使用起来比参考方法更为便捷，所以在数量和领域上均有明显的优势。使用者可根据标准物质说明书将标准物质的值传递到各自的检测系统中，或用来评价各检测系统的准确性，最终保证检测结果的准确性。

### 2.3 一致化的研究与进展

临床检验有上千种分析项目，并不是所有的项目都有参考系统。临床实验室的检测结果必须能够有效地作为诊疗决策的依据，而与检测系统、检测时间和地点都无关的测量结果对于临床判断有着极高的价值。临床实验室间统一结果的关键是建立可接受的溯源性。虽然有多个不同组织从不同层次致力于提高不同实验室间检测结果的一致性，但仍需一个全球性的机构来统筹规划并推进该项工作。基于此，2014年2月，美国临床化学协会与其他国际组织共同创建了临床实验室检验结果一致性国际联盟（the International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results, ICHCLR）<sup>[11]</sup>。

近年来，我国越来越多的IVD企业加入到了国际一致化研究组织中，在地区性、种族间、跨时空中寻求检测结果的一致性和可靠性。迈克生物和迈瑞医疗于2015年参加了由国际临床化学和检验医学联合会组织的甲状腺激素国际



溯源和检测一致性系列研究<sup>[12]</sup>, 主导实验室是比利时根特大学, 目前已完成3个阶段的研究工作, 具体研究成果已由主导方发布。

### 3 分析与思考

在过去的十多年间, 虽然我国IVD企业参考系统已有较大的发展, 但是与欧美等发达国家相比仍存在一定的差距。

#### 3.1 IVD企业对量值溯源与标准化的认识不足

据统计, 我国IVD企业有2 000家左右, 但一方面由于技术和能力的限制, 量值溯源前期投入高、对人员的专业程度要求高, 所以仅有少数企业建立了参考实验室, 进行参考方法和参考物质的研发, 将产品溯源至参考系统; 另一方面, 终端用户对量值溯源的认识匮乏, 导致部分企业对量值溯源不重视。随着国家持续关注溯源工作, IVD企业开始对用户进行量值溯源相关知识的培训<sup>[1, 3]</sup>, 以共同推进医学量值溯源的发展。

#### 3.2 参考方法和参考物质不能满足需求

目前, JCTLM 已发布与医学检验相关的参考方法约50项, 参考物质200余种, 而医疗机构的检测项目有近2 000项, 所以并不是所有的检测项目都有标准物质, 且有些标准物质无法及时获得, 不能满足IVD企业建立参考系统对参考物质的需求, 尤其是对有证参考物质的需求, 从而影响了医学量值溯源的发展。

#### 3.3 提供量值溯源服务的网络机构缺乏

我国从事检验医学量值溯源的实验室有几十家, 在数量上占有绝对优势, 但是因机制不完善, 导致实验室间无法进行高效协同研究, 没有形成完整的参考实验室网络, 无法真正发挥其在医学量值溯源和标准化工作中的关键作用。美国在上世纪80年代已有成熟的胆固醇参考实验室网络, 欧洲则在上世纪90年代就已开始进行糖化血红蛋白检测的标准化研究<sup>[13]</sup>, 而我国尚无成熟的参考实验室网络。因我国目前还没有糖化血红蛋白参考实验室网络, 所以我国IVD企业该产品上市, 就必须获得国际机构的认证。

综上所述, IVD的量值溯源, 就企业自身而言, 关系着产品质量是否具有竞争力; 对用户而言, 关系到产品是否具有良好用户体验和准确可靠的检测结果。企业和检验机构是

量值溯源的直接参与者, 但具体落实量值溯源工作, 企业的责任会更多一些。只有为用户提供具有溯源性的检测系统, 才能得到准确的临床检测结果; 只有不断提高对量值溯源和标准化的认识, 才能不断推进参考系统的发展。为此, 我们要有深刻的认识——量值溯源工作任重而道远。

### 参考文献

- [1] International Organization for Standardization. *In vitro* diagnostic medical devices measurement of quantities in biological samples-metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials[S]. ISO 17511, ISO, 2003.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL013 量值溯源要求在医学测量领域的实施指南[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2018.
- [3] 陈文祥, 申子瑜, 郭健, 等. 临床检验量值溯源中的重要术语与概念及有关问题[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(2): 142-146.
- [4] SIEKMANN L. Requirements for reference (calibration) laboratories in laboratory medicine[J]. Clin Biochem Rev, 2007, 28(4): 149-154.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL07 医学参考测量实验室认可准则[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2018.
- [6] 全灿, 徐蓓, 李红梅, 等. 医学参考实验室的计量学特性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2610-2613.
- [7] 邢菁华, 宋海波. 中国体外诊断产业发展回顾[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 641-644.
- [8] GERDES L, GÜRTLER P, IWOBI A, et al. Digitale PCR[J]. J Verbrauch Lebensm, 2017, 12(Suppl 1): 53-56.
- [9] 田星, 张春玉. 数字PCR技术概述[J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(3): 141-144.
- [10] 申子瑜, 陈文祥, 杨振华. 检验医学参考系统研究与应用以及有关问题[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(5): 485-488.
- [11] MYERS G L, MILLER W G. The international consortium for harmonization of clinical laboratory results (ICHCLR) — a pathway for harmonization[J]. EJIFCC, 2016, 27(1): 30-36.
- [12] 闫玉峰, 张娟, 李可, 等. IFCC促甲状腺激素国际溯源和检测一致性系列研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 496-498.
- [13] 李卿, 居漪, 金中淦, 等. 糖化血红蛋白IFCC参考方法及实验室网络比对[J]. 检验医学, 2016, 31(7): 607-609.

(收稿日期: 2020-04-19)

(本文编辑: 李欣)