

食品药品能力验证可疑或不满意结果风险点分析与对策

杨文凤, 张慧文, 李薇 (广州市药品检验所, 广州 510160)

摘要 目的: 能力验证是反映实验室质量管理体系有效性的重要手段, 对隐藏的风险有预测和预警作用, 针对常见的可疑或不满意结果分析原因和案例, 汇总自查与整改情况, 归纳造成结果偏离的常见原因和关键控制点, 据此分析实验室存在的风险点和给出对策。方法: 通过举例分析, 查找实际检验工作中有代表性的重点、难点, 举一反三, 总结出经验教训。结果与结论: 个别结果偏离虽有一定的偶然性, 但也可反映日常检测活动的风险点, 高度重视自查与整改过程, 实事求是分析失误原因与提出对策, 不片面, 不避重就轻, 从而在检测活动中避免发生相同的错误, 这是检验实验室质量保证的一项有益、重要的措施, 充分实现能力验证对质量控制和检测水平持续提升的效果。

关键词: 实验室质量管理; 能力验证; 可疑结果; 不满意结果; 整改措施; 风险分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)04-0480-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.04.010

Analysis of Risk Points and Countermeasures for Suspicious or Unsatisfactory Results of Food and Drug Proficiency Test

Yang Wenfeng, Zhang Huiwen, Li Wei (Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China)

Abstract Objective: Proficiency test is an important means to reflect the effectiveness of laboratory quality management system, which has the function of forecasting and early warning for hidden risks. The objective of the paper was to analyze the causes and cases of common suspicious or unsatisfactory results, to summarize the results of self-examination and rectification, common reasons and key control points that caused deviation of result, and to analyze the risk points and put forward countermeasures accordingly. **Methods:** Through the analysis of specific cases, the representative key points and difficulties of the actual testing were found out, inferences were drawn and the lessons learned were summed up. **Results and Conclusion:** Although the deviation of individual results had a certain chance, could it reflect the risks of routine testing activities. Attention should be paid to the process of self-examination and rectification. The causes of failure should be analyzed and countermeasures should be put forward so as to avoid the same mistakes in the testing activities, which was a useful and important measure to ensure the laboratory quality and to achieve the continuous improvement of the levels of the quality control and inspection brought by proficiency test.

Keywords: laboratory quality control; proficiency test; suspicious results; unsatisfactory results; rectification measure; risk analysis

对于已获认可的实验室, CNAS-RL02: 2016能力验证规则中规定, 只要存在可获得的能力验证, 获准认可合格评定机构参加能力验证的领域和频次就应满足CNAS能力验证领域和频次的要求^[1]。能力验证组织方评价参加者能力时, 通常用能力验证的指定值和能力评定标准差计算的实验室偏倚的标准化度量—Z比分数, 当Z比分数的绝对值 ($|Z|$) 小于等于2时, 结果满意, 无需采取进一步措施; $|Z|$ 在2至3之间, 表明结果可疑, 产生警戒信号; $|Z|$ 大于等于3时, 表明结果不满意, 产生措施信号^[2]。参加能力验证结果为可疑时, 应对该项目进行自查和风险评估, 必要时, 采取预防或纠正措施。结果为不满意时, 应自行暂停在相应检测项目的证书或报告中使用的CNAS认可标识, 并按照体系文件的规定采取相应的纠正措施, 自能力验证最终报告发布之日起180天内, 完成纠正措施和验证活动。

多数检验机构设有质量管理部门, 按管理体系文件的要求, 负责组织实验室报名参加能力验证计划、接收样品和作业指导书, 协助上报结果数据和收集结果反馈, 若出现可疑或不满意的结果反馈时, 还负责跟踪、监督自查和整改的全过程。质量负责人对结果偏离的原因分析和风险评估进行确认, 审核整改和纠正的措施、实施的情况。

1 可疑或不满意整改步骤

1.1 可疑结果项目的自查

质量管理部门收到组织方的结果反馈中若有可疑结果时, 及时下发自查通知到检验部门, 要求从人、机、料、法、环、测等角度查找原因, 结合食品、药品检验的特定要求, 对可能影响测定结果的检测人员的操作技术、仪器设备、色谱柱、净化柱、实验的提取、试剂的纯度、标准物质(含标准品的取样)、检测方法、回收率的操作是否规范等方面进行检查^[3], 若涉及微生物检验, 则应考虑从培养基、菌株、传递样品稳定性等方面排查原因。必要时, 检验部门应开展相应的比对试验^[4], 寻找产生可疑结果的潜在原因, 于规定的时间内向质管部门提交原因分析及自查结果的书面报告, 指出避免再次出现该失误和差错的办法。质管部门负责人和检测机构的质量负责人对自查报告审核和把关, 确保改正方法准确和实施到位。

1.2 不满意结果项目的整改

若出现不满意结果, 收到组织方的最终结果报告后, 当即由质量管理部门下发通知, 暂停使用该项目的CNAS认可标识, 启动不符合工作程序, 规定即日起180天内完成纠正措施和验证活动。按不符合的性质和严重程度, 可评价为“效果性不符合”或是“严重不符合”, 对实验室起到风险警示和督促改进的作用^[5]。

自查时, 实验室若认为该检测项目较复杂、关键控制点较多, 可考虑购买已知准确数值的质控样, 操作人员利用检测质控样重现能力验证试验过程, 从中寻找造成失误的原因, 并提出预防措施和纠正措施。验证活动一般是重新参加同一单位、同一项目的能力验证或测量审核, 获得满意结果后, 才能关闭不符合工作。整改过程由质管部门负责监督和跟踪确认, 整改方法和预防、纠正措施由质量负责人批准, 整改报告和分析实验的记录交质管部门留档保存。

2 常见可疑或不满意的失误点和风险点分析与对策

2.1 样品与标准物质

2.1.1 样品状态与标准物质来源不符

如今的能力验证样品多数是快递寄送到参加单位, 组织方需要保证有适合样品储存的包装和运输条件, 确保样品在运输过程中外包装不能损坏, 没有因包装破损而导致泄露和污染。尤其是需要保持低温储存的微生物样品, 例如某组织方在炎热的夏季发送微生物计数能力验证的样品, 全国的日间最高温度达40℃, 而作业指导书中规定样品状态应为溶出液呈冻硬状态, 微生物计数才接近指定值。组织方寄出的溶出液(安瓿瓶盛装)已是熔融状态, 经试验发现杂菌较多, 不能保证计数的准确性。换样后仍是熔融状态, 到第三次才收到冻硬状态的样品。另外, 在某农药残留比对试验中, 组织方未提供对照品, 也没有规定来源, 当时农残的对照品国内紧缺, 有实验室采用德国某标准物质公司提供的固体状农药对照品, 与采用中国计量科学研究院标准品对比, 测定总六六六结果偏低, 导致结果离群。

2.1.2 风险点分析与对策

样品运送过程中, 微生物样品状态难以保证, 除依靠组织方控制样品寄送的冷运手段, 实验

室必须收到样品后第一时间对样品状态详加考察确认。标准物质带来的不确定因素较为复杂,应在实际工作中加强对标准物质的质量验收和定期核查,作为日常内部质量控制的监测重点^[6]。若组织方没有提供标准品,对购买到的标准品存在疑问时,应及时咨询组织方。日常购买到不同来源的标准品,应进行回收率研究或与标准参考方法比对^[7],确保标准品质量可靠。

2.2 样品的处理

2.2.1 样品前处理不彻底

固体食品、药品(片、粉剂)和乳膏状化妆品组分检测时,基质复杂,需经过消化、提取、多次过滤澄清处理以后,才能进行含量测定。原生态食品如乳粉、大豆粉、大米粉中添加剂和金属元素的检测,前处理不够彻底将会严重影响检测的准确度。例如按照GB5009.33-2010第一法测定乳粉中硝酸盐、亚硝酸盐含量,称取试样2.5 g(精确至0.01 g),置于100 mL容量瓶中,加水80 mL,摇匀,超声30 min,加入3%乙酸溶液2 mL(用以沉淀蛋白),于4 ℃放置20 min,取出放置至室温,加水稀释至刻度。溶液经滤纸过滤,取上清液备用。处理过程并不繁琐,但乳粉中含有蛋白质、脂肪、乳糖和各种添加剂,利用离子色谱仪检测硝酸盐、亚硝酸盐含量时,亚硝酸盐出峰比较靠前,如果一些极性小的有机物去除不完全,干扰出峰,会造成结果值偏大;沉淀不完全的蛋白或多糖类物质干扰硝酸盐响应,造成其值偏大。食品基质成分复杂,极性有机物及蛋白质在前处理中去除不完全,易导致测定值离群。通过自查和整改,可以反映出实验室对原生态食品的前处理方法和实际样品的基质组成了解不够。原生态食品净化过程更为复杂,可以尝试应用多种方法来验证结果数据是否可靠,自查时应购买质控样品进行测试,并利用该标准的第三法—紫外法验证最后的含量数据,开展人员比对、不同方法评价的质控方式,加强对检验人员操作能力的培训。

2.2.2 风险点分析与对策

当怀疑检验过程存在可能的失误或对拟上报的结果数据信心不足时,若样品量足够,可以尝试用多种方法、多种仪器验证测定结果^[8],数据无显著差异时证明结果可靠。利用内部质控的方法验证上报结果的准确性、可靠性,可使检验人员充分理

解标准方法和掌握关键操作,使能力验证显示出验证质量控制效果的功能。

2.3 取样量

2.3.1 样品或标准物质取样量不足

食品、药品日常检验常涉及微量或痕量分析,样品前处理操作繁杂,基质中干扰物质较多,待检物质浓度比较低,检验难度较大。另外,标准物质的取样量也是操作失误的因素来源。根据对一次大米粉中六六六、滴滴涕残留量测定能力验证结果报告的分析,标准物质准确容量为1 mL/支,需完全转移用于配制浓度为0.02、0.04、0.06、0.10、0.20、0.50、1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列标准混合液,制作对照品标准曲线,计算供试品中六六六、滴滴涕的残留量。有试验人员使用钳子开启安瓿瓶时,瓶口部分破碎,造成标准物质洒出,转移不完全,导致最终测定结果偏高。不排除标准物质的包装有缺陷的可能,致使破瓶、洒泼的概率增加,实验室应联系标准物质提供方,组织试验人员参加开瓶和转移的相关操作技术培训。

2.3.2 风险点分析与对策

在进行微量或痕量的含量测定时,应着重考察取样量是否足够,同时考察标准物质和试剂空白的影响。实验室遇到标准物质瓶有缺陷、难以完全转移时,应及时向能力验证组织方说明情况并申请更换。

2.4 检测标准或评价考量系统

2.4.1 国内外的检测标准与评价系统存在差异

近年来随着检验技术的更新和扩展,越来越多的实验室具备了符合国际标准的检验能力,为了适应此趋势,能力验证提供者(特别是国际能力验证PTP)在编撰作业指导书时,让实验室选择日常的检测方法。参加国际能力验证时应注意,组织方赋予指定值或制备样品,测试和评价样品的均匀性和稳定性所用的方法和评价体系,应与实验室在测试时所用方法进行分析 and 差异性评估。例如微生物计数的方法MPN法(最大可能数法)和平板法,有些菌种的计数反馈法在《中国药典》2015年版中只有MPN法,没有VRBA平板法,但国外药典两种方法皆有。自查分析时,建议实验室重新从组织方购买该次能力验证的QC样,进行单人试验不同计数结果比较和多人多次试验,利用*t*检验判定平板法和MPN法是否有显著差异^[9]。根据组织方的结果报

告反馈,2种方法计数结果无显著差异;但2种方法的方差不一致(即数据离散度不一致),且MPN法离散度明显大于平板法,因此,MPN法报送结果偏离风险较大。未针对国内外标准中各种微生物计数的反馈方法进行差异性比较,试验时也未对此与组织方详加沟通,结果审核时未对国内外标准再次核对,造成了结果离群的风险增大,对实验室再参加类似能力验证应起到警示的作用。

2.4.2 风险点分析与对策

参加国际能力验证时,国内外标准存在差异的可能性较大,应详加分析国内外标准、反馈方法的差异,综合考察组织方测试和评价样品的均匀性和稳定性所用的方法和评价体系。尤其对于口岸检验所,涉及国外标准的检验较频繁,应加强对国内外标准的分析比较,加强检验人员对国外标准的理解和掌握。

2.5 人员操作

2.5.1 关键操作步骤的掌握不够

检验人员掌握操作技巧和操作流程的偏差,是造成检测结果偏差的重要原因,人员操作失误造成能力验证结果离群的出现频率较低,但不排除偶然失误的可能,很多检测项目看似简单,一些关键步骤的处理却容易出现失误。比如食品检验中常见的蛋白质含量测定,使用GB5009.5-2010自动凯氏定氮法,样品处理的步骤:加入0.2 g硫酸铜、6 g 硫酸钾及20 mL硫酸,轻摇后于瓶口放一小漏斗,将瓶以45°角斜支于有小孔的石棉网上。小心加热,待内容物全部炭化,泡沫完全停止后,加强火力,并保持瓶内液体微沸,至液体呈蓝绿色并澄清透明后,再继续加热0.5~1 h。取下放冷,小心加入20 mL水。放冷后,移入100 mL容量瓶中,并用少量水洗定氮瓶,洗液并入容量瓶中,再加水至刻度,混匀备用。样品消化的步骤比较简单,但存在“小心加热”“轻摇”“小心加入20 mL水”等过程,该实验存在一定的危险性,需要检验人员操作时小心谨慎,具备一定的检测经验。结果显示,若上报的结果数据比中位值低,自查分析的原因很可能是样品分解不完全,消化时未保持缓和沸腾的状态,少量样品粘附在消化管壁上,未消化完全。人员操作不够熟练,缺乏该检测项目的操作经验,虽不排除有偶然失误的可能,但也反映了一些

复杂的、危险系数大的试验有容易造成失误的关键步骤。

3.5.2 风险点分析与对策

在进行复杂的、危险系数较大的试验操作时,经验往往很重要,应加强操作和技能培训,摸清实验的操作难点和易失误点,攻破难关,减少检测风险。

2.6 检测方法的掌握

2.6.1 对检测方法的掌握不够

能力验证试验前,实验室应仔细阅读组织方提供的作业指导书,组织方一般在作业指导书中规定了样品前处理、操作要点、统计方法等,应严格按照作业指导书开展试验。若指定了测试方法,但测定条件和测试点与原标准规范不一致时,应按特殊要求^[10]进行;若方法中无特殊要求,但特定的操作规范对测试条件有附加的说明,应仔细分析,结合操作规范的附加要求进行测试。比如,《中国药品检验标准操作规范》非水溶液滴定法项下的注意事项中提到:供试品一般宜用干燥样品,含水量较少的样品也可采用在最后计算中除去水分的方法;而《中国药典》中并没有规定样品必须干燥后再测定,只说明滴定过程中应防止溶剂和碱滴定液吸收大气中的水蒸汽。供试品、溶解样品的溶剂含有少量水分时,对滴定突跃和指示剂变色的敏锐程度均有影响,致使滴定终点突跃灵敏度下降,终点指示略延迟,从而导致测定结果偏高。某实验室参加能力验证时,仅考虑了由辅料带来的水分,忽略了主成分本身也含有一定量的水,导致结果离群。实验室应吸取教训,学习该项目的操作规范,对该试验编写详细的作业指导书,排查分析常用标准,组织全部药品检验人员对药典方法和操作关键点进行培训。

2.6.2 风险点分析与对策

多数标准有补充、附加的操作方法、注意事项以及限度测定的情形,应对标准进行排查、分析和总结。滴定法是最基本的药品检验方法,但遇到相对简单的能力验证检验项目更不能掉以轻心,基础的试验更能反映实验室真实的管理水平。实验人员在检测前应熟读标准,多向经验丰富、操作能力强的同事请教,加强操作能力的培养和提高,积累经验。

3 总结

3.1 实事求是地分析失误原因 提出对策

能力验证具有权威性、严肃性和公正性,是确保质量管理有效和持续改进的措施,认真对待每次能力验证,尤其是反映有可疑和不满意结果,应高度重视自查与整改过程,实事求是地分析失误原因与提出对策,不片面,不避重就轻,从而在检测活动中避免发生相同的错误,这是检验实验室一项有益、重要的质量保证举措,充分实现能力验证对质量控制和检测水平进行持续提升的效果。

3.2 对风险点进行重点监督 加强培训

通过对可疑和不满意能力验证结果的自查分析和整改,查找实际检验工作中有代表性的重点和难点,总结出经验教训。个别结果偏离虽有一定的偶然性,但也可反映日常检测活动的风险点,应举一反三,制定整改计划,也可作为质量监督的重点项目,同时加强人员培训。

3.3 满意结果的项目也分析风险点 防患于未然

即使收到满意的结果,也应针对组织方的结果报告对试验过程进行细致入微的总结和思考,查看组织方给出的容易引起结果偏离的要点和风险点,若发现问题及时采取措施予以纠正。建议参加了能力验证并获得满意结果的技术人员,在所内开展培训,详细描述试验的过程,特别是操作的重点、难点。培训后,利用能力验证余样或质控样,开展人员比对、仪器比对、留样复测、回收率、校准曲线和不确定度分析等质控形式^[11],让新进人员也掌握检测方法和具备完成能力验证检测的能力。

参考文献:

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL02: 2016 能力验证规则[S]. 2016.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL40: 2016 能力验证的选择核查与利用指南[S]. 2016.
- [3] 赵素娟, 穆效群, 熊晓燕. 常见能力验证/实验室比对不满意结果原因分析[J]. 首都公共卫生, 2011, 5(4): 188-189.
- [4] 彭兵莲. 化学检测实验室质量控制管理[J]. 现代测量与实验室管理, 2014, (4): 48-49.
- [5] 顾涛, 邱泓, 聂胜洁, 等. 能力验证与质量管理体系相关要素关系的探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(4): 1022-1023.
- [6] 金建平. 药品检测实验室标准物质的管理、使用和期间核查[J]. 海峡药学, 2013, 25(2): 270-272.
- [7] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL10: 2012 检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明[S]. 2013.
- [8] 郝曼. 能力验证活动对现代实验室建设的重要性[J]. 现代测量与实验室管理, 2014, (3): 46-47.
- [9] 郭晓焕. 食品大肠菌群的两种检验方法对比研究[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(8): 55-55.
- [10] 周崇黎, 张雷. 常见能力验证不满意结果原因分析及对策[J]. 现代测量与实验室管理, 2013, (3): 38-39.
- [11] 刘向峰. 检测实验室内部质量控制方法及其适用性分析[J]. 现代测量与实验室管理, 2015(3): 48-49.

(收稿日期 2017年7月27日 编辑 王雅雯)