

# 胱抑素C冰冻人血清国家标准品的建立及溯源性研究

贾峥<sup>1#</sup>, 曲守方<sup>1#</sup>, 高瑛瑛<sup>2</sup>, 张文新<sup>1</sup>, 孙楠<sup>1</sup>, 沈敏<sup>3</sup>, 李丽莉<sup>1\*</sup>, 张河战<sup>1\*</sup> (中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室, 北京 100050)

**摘要** 目的: 对胱抑素C进行量值溯源性研究, 研制胱抑素C冰冻人血清国家标准品, 建立用于胱抑素C检测试剂盒准确度评价的质量评价标准, 提升检验检测水平。方法: 以人血清样本为原料进行无菌分装、制备胱抑素C冰冻人血清国家标准品, 采用多实验室联合赋值的方法对胱抑素C国家标准品候选品进行赋值、标定, 建立可溯源至国际标准物质ERM-DA471/IFCC的溯源链, 并采用免疫比浊的方法对其均匀性、稳定性进行验证。结果: 建立了包含2个水平量值的胱抑素C冰冻人血清国家标准品, 水平1为  $(0.94 \pm 0.03) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $k=2$ ), 水平2为  $(3.52 \pm 0.09) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $k=2$ )。该国家标准品均匀性和稳定性良好。30天短期稳定性研究结果显示, 室温条件下, 国家标准品(水平1和水平2)可稳定5天; 2~8 °C条件下, 水平1可稳定10天, 水平2可稳定20天; -20 °C条件下, 水平1和水平2均至少可稳定30天。溯源准确性采用血清参考盘和临床血清样本进行验证, 研究结果显示, 该国家标准品和国际标准品ERM-DA471/IFCC具有良好的溯源性。结论: 通过对胱抑素C进行量值溯源性研究, 研制出胱抑素C冰冻人血清国家标准品(360046-202001), 并获得批准向社会提供, 可用于人血清中胱抑素C检测试剂盒正确度评价及临床实验室检测系统量值准确性评价。

**关键词:** 胱抑素C; 量值溯源; 国际标准物质; 免疫比浊法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0038-007

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.005

## Establishment and Traceability Study of Cystatin C Frozen Human Serum National Standard

Jia Zheng<sup>1#</sup>, Qu Shoufang<sup>1#</sup>, Gao Yingying<sup>2</sup>, Zhang Wenxin<sup>1</sup>, Sun Nan<sup>1</sup>, Shen Min<sup>3</sup>, Li Lili<sup>1\*</sup>, Zhang Hezhan<sup>1\*</sup> (National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To carry out a quantitative traceability study on cystatin C, and to develop cystatin C frozen human serum national standard, which can be used for evaluating the accuracy of cystatin C test kits, and improving the ability of human serum cystatin C detection. **Methods:** Human serum samples were used as raw materials for aseptic sub-packaging and preparation of cystatin C frozen human serum national standard. The candidate of cystatin C frozen human serum national standard was assigned and calibrated by the method of

作者简介: 贾峥 Tel: (010) 67095346; E-mail: jiazheng@nifdc.org.cn

共同第一作者: 曲守方 Tel: (010) 67095647; E-mail: qushoufang@nifdc.org.cn

通信作者: 李丽莉 Tel: (010) 67095599; E-mail: lilili@nifdc.org.cn

张河战 Tel: (010) 67095727; E-mail: zhanghz@nifdc.org.cn

multi-laboratory joint assignment, which was traceable to the international standard ERM-DA471/IFCC, and the accuracy of the traceability chain has been verified. The homogeneity and stability of the national standard was verified by the method of immune turbidimetry. **Results:** The cystatin C frozen human serum national standard was established, which contains two concentration levels: level 1 ( $0.94 \pm 0.03$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $k=2$ ), Level 2 ( $3.52 \pm 0.09$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $k=2$ ); cystatin C frozen human serum national standard has good homogeneity and stability. The results of the 30-day short-term stability study showed that cystatin C frozen human serum national standard (level 1 and level 2) were stable for 5 days at room temperature; at 2-8 °C, level 1 can be stable for 10 days and level 2 can be stable for 20 days. At -20 °C, both level 1 and level 2 can be stable for at least 30 days. The accuracy of the traceability was verified by using the serum reference panel and clinical serum samples, study results show that the national standard and international standard ERM-DA471/IFCC have good traceability. **Conclusion:** The Cystatin C frozen human serum national standard (360046-202001) has been approved and provided to the society with the quantitative traceability study, which can be used for the accuracy evaluation of the cystatin C detection kit in human serum and the accuracy evaluation of clinical laboratory detection system values.

**Keywords:** Cystatin C; quantity traceability; international standard material; immunoturbidimetry

胱抑素C (Cystatin C) 又名  $\gamma$ -微量蛋白, 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂蛋白质的一种, 可在有核细胞内能以恒定速度进行持续的转录及表达, 无组织特异性, 生成率恒定。研究发现, 胱抑素C在炎症反应状态下不会改变, 也不受其他因素如年龄、性别、饮食、感染、血脂、肝脏疾病等干扰<sup>[1-2]</sup>。肾脏是清除血液循环系统中胱抑素C的唯一器官, 血浓度由肾小球滤过决定。由于胱抑素C是由122个氨基酸残基组成的小分子蛋白质(13.3 kD), 能自由从肾小球滤过, 并被肾小管上皮细胞完全重吸收, 降解于细胞内, 且不会重新回到血液中。基于以上2个特点, 胱抑素C是非常理想的肾脏功能评价指标, 是一种反映肾小球滤过率变化的内源性标志物, 目前广泛应用于肾脏相关疾病的肾功能评价和肾移植领域, 以及糖尿病、心血管、肝硬化等疾病的早期诊断、病程监测和伴随诊断中<sup>[3-5]</sup>。

## 1 研究目的

胱抑素C的测定方法包括酶联免疫吸附法、化学发光法和免疫比浊法。其中, 酶联免疫吸附测定法和化学发光法由于操作烦琐、耗时长、费用高等不便于使用的缺陷, 限制了其广泛应用; 而随着全自动生化仪的普及和多种快速免疫比浊检测技术的发展, 免疫比浊法因具有反应时间短、精密度高、检测范围宽, 以及黄疸、溶血、脂血标本影响小和易于自动化等优点, 已成为临床胱抑素C的主要的

测定方法<sup>[6]</sup>。

2010年前, 由于胱抑素C没有可溯源的国际标准品, 故检测结果准确性较差。直到2010年, 国际临床化学与检验医学联合会(IFCC)成立胱抑素C的标准化工作小组, 研制出胱抑素C国际标准品ERM-DA471/IFCC<sup>[7]</sup>, 胱抑素C检测结果的准确性和可比性才有所改善。目前, 已获批的胱抑素C检测试剂盒多数可溯源至国际标准品ERM-DA471/IFCC。我国于2013年研制出溯源至该国际标准品的、由重组人胱抑素C抗原为原料的胱抑素C国家二级标准物质GBW(E)090437<sup>[8]</sup>。ERM-DA471/IFCC和GBW(E)090437均为重组蛋白抗原原料使用人血清或添加保护剂和稳定剂的水溶液基质配制成的冻干品, 而非临床血清, 与该检测试剂检测的临床血清样本存在差异, 检测分析物也存在差异, 同时也存在一定的基质效应。由此产生的差异, 会对实际临床样本检测结果的一致性带来影响, 对检测试剂量值准确性评价带来困扰。有研究对ERM-DA471/IFCC的互通性进行研究, 结果显示其在部分方法间的互通性还不是太理想<sup>[9]</sup>。

为解决临床应用中胱抑素C在不同检测系统的检测结果一致性差的问题, 课题组主要针对以下问题开展研制工作: ①可溯源至国际标准品特性量值; ②组成成分与实际检测物同质(即基质相同)且为天然分析物(非重组蛋白); ③设置2个不同水平量值, 即低值(水平1, 接近正常生理值)和

高值(水平2), 低值水平可以对具有临床诊断意义的量值进行评价, 高值水平便于按照YY/T 1230-2014准确度评价要求进行试验检测; ④主要用途为用于胱抑素C检测试剂盒准确度的评价。

## 2 方法

### 2.1 样本和材料

血清样本: 志愿者捐献或来自体检中的血清样本。所用血清要求外观清澈透明, 无溶血、黄疸、乳糜, 无人免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒等疾病。

国际标准品: ERM<sup>®</sup>-DA471/IFCC, 为冻干品, 特性量值为 $5.48 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

检测试剂盒: 胱抑素C检测试剂盒(胶乳增强免疫比浊法), 美康生物科技股份有限公司; 胱抑素C试剂盒(胶乳免疫比浊法), 北京九强生物技术股份有限公司; 胱抑素C检测试剂盒(免疫比浊法), 罗氏诊断公司; 胱抑素C测定试剂盒(胶乳比浊法), 迈克生物股份有限公司; 胱抑素C测定试剂盒(胶乳免疫比浊法), 深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。

### 2.2 国家标准品候选品的制备

首先将收集到的4项传染病(HIV、HBV、HCV、梅毒)检测均为阴性的临床血清样本, 按照胱抑素C的2个预期浓度( $0.55 \sim 1.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )进行高、低浓度水平的分组混合, 充分混匀后备用; 再分别将混合后的2个浓度血清大样本用定性滤纸、 $0.45 \mu\text{m}$ 及 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔过滤膜进行三级过滤, 充分去除血清中的纤维素及杂质; 最后采用 $1.5 \text{ mL}$ 棕色冷冻瓶进行无菌分装( $0.5 \text{ mL} \cdot \text{支}^{-1}$ ), 分装后得到高、低2个浓度水平的国家标准品候选品样本(水平1、水平2), 于 $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。

### 2.3 均匀性和稳定性研究

#### 2.3.1 均匀性研究

依据国家标准JJF 1343-2012《标准物质定值的通用原则及统计学原理》<sup>[10]</sup>及CNAS-GL003《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》<sup>[11]</sup>, 根据分装国家标准品候选品的数量确定其抽样的最小单元数为30个, 并在分装的初始、中间和终结阶段以随机方式进行取样, 用于均匀性研究。对抽取样本采用免疫比浊法进行胱抑素C含量的测定, 每个样本

测3次。结果采用单因素方差分析, 通过组间方差和组内方差进行F检验用于均匀性评价。

#### 2.3.2 稳定性研究

依据国家标准JJF 1343-2012《标准物质定值的通用原则及统计学原理》及CNAS-GL003《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》, 考虑到测量技术与仪器等的重复性和精密度的影响, 同一样品分批测定其结果会有变化, 为了更有效地观察短期稳定性, 避免仪器等无关因素的影响, 采用同步等时测定法进行短期稳定性研究。对3种保存的温度条件, 即室温、 $2 \sim 8 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ , 进行30天的短期稳定性研究。在分装后的标准品候选品中随机抽取96支, 统一放于 $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 的冰箱内冻存, 然后于第1、11、21、24、26、28、29、30天, 每个水平各随机抽取2支于以上3种温度条件下保存。保存结束后, 采用免疫比浊法统一进行胱抑素C的测定。

### 2.4 量值传递及协作标定

采用多家实验室联合赋值的方法, 对国家标准品候选品进行协作标定。邀请到5家近两年参加并通过国际参考实验室能力验证(IFCC-RELA)的实验室参与。将胱抑素C国际标准品ERM<sup>®</sup>-DA471/IFCC进行量值的传递, 并采用临床血清盘对量值传递的准确性和检测系统的一致性进行验证。具体方法如下:

各协作标定实验室首先需要建立2个平行的检测通道, 再使用国际标准品ERM<sup>®</sup>-DA471/IFCC进行系列稀释, 在检测通道1上建立标准曲线1, 然后测定国家标准品候选品, 通过标准曲线1对国家标准品候选品进行赋值; 再将赋值后的国家标准品候选品也进行系列稀释, 在检测通道2上建立标准曲线2, 从而形成国际和国家2个平行的检测系统。

通过在上述2个检测系统上, 同时检测胱抑素C临床血清参考盘样本, 从而对国际标准品和赋值后的国家标准品候选品量值的一致性和赋值准确性进行验证。该血清盘提前收集和制备, 由两组临床血清组成, 一组为6份胱抑素C浓度从低到高分布的临床血清样本(A~F), 另一组为50份胱抑素C浓度随机分布的临床血清样本。

每个实验室对每份血清盘样本均测定3次, 测定结果应满足 $(CV, \%) \leq 5.0\%$ 、允许范围均值 $\pm 2SD$ 。通过线性回归分析和偏移计算, 分析2个系统间检测结果的相关性(要求相关系数 $R^2 >$

0.9900, 偏移要求在±5%以内)。通过对以上参考血清盘样本的结果分析,对国家标准品候选品量值溯源的准确性进行验证。对符合要求的国家标准品候选品测定结果取均值,完成其协作标定。

### 2.5 不确定度评估

根据GB/T 15000.3-2008《标准样品工作导则(3)标准样品定值的一般原则和统计方法》<sup>[12]</sup>进行不确定度评估。分别计算国家标准品候选品来自赋值、均匀性以及稳定性的不确定度,计算合成不

确定度,完成对候选品的最终赋值,形成胱抑素C国家标准品。

## 3 结果与分析

### 3.1 均匀性研究

经过对国家标准品2个浓度水平的均匀性样本测值采用单因素方差分析,结果显示2个水平,其F值均小于对应的F临界值,说明无明显统计学差异,瓶间均匀性良好。具体检测结果统计分析见表1。

表1 胱抑素C冰冻人血清国家标准品均匀性分析

| 项目  | 差异源 | SS     | f  | MS     | F值     | F临界值   |
|-----|-----|--------|----|--------|--------|--------|
| 水平1 | 组间  | 0.0036 | 35 | 0.0001 | 1.0840 | 1.5860 |
|     | 组内  | 0.0069 | 72 | 0.0001 |        |        |
| 水平2 | 组间  | 0.0426 | 35 | 0.0012 | 1.4913 | 1.5860 |
|     | 组内  | 0.0588 | 72 | 0.0008 |        |        |

### 3.2 稳定性研究

胱抑素C冰冻人血清国家标准品水平1和水平2,分别在室温、2~8℃及-20℃3个温度条件下放置30天的短期稳定性结果显示,水平1和水平2分别在室温及2~8℃条件下放置30天不稳定,但在-20℃条件下均可至少稳定30天,所以进一步缩短考察时间,直至稳定为止;实验结果显示,水

平1和水平2在室温条件下,均至少可稳定5天;在2~8℃条件下,水平1至少稳定10天,水平2至少稳定20天。参照常规血清型标准品的长期保存条件,胱抑素C冰冻人血清国家标准品于-70℃长期保存并定期监测。具体短期稳定性检测结果及分析见表2。

表2 胱抑素C冰冻人血清国家标准品短期稳定性分析

| 项目  | 保存温度/℃ | 保存时间/天 | $t_{0.95, n-2} \cdot sk$ | 结果     |     |
|-----|--------|--------|--------------------------|--------|-----|
| 水平1 | -20    | 30     | 0.0002                   | 0.0004 | 稳定  |
|     |        | 30     | 0.0162                   | 0.0065 | 不稳定 |
|     | 2~8    | 20     | 0.0223                   | 0.0091 | 不稳定 |
|     |        | 10     | 0.0090                   | 0.0102 | 稳定  |
|     |        | 30     | 0.0375                   | 0.0098 | 不稳定 |
|     | 室温     | 7      | 0.0714                   | 0.0307 | 不稳定 |
|     |        | 5      | 0.0660                   | 0.0802 | 稳定  |

续表 2

| 项目   | 保存温度 /℃ | 保存时间 / 天 | $t_{0.95, n-2} \cdot sk$ |        | 结果  |
|------|---------|----------|--------------------------|--------|-----|
| 水平 2 | -20     | 30       | 0.0005                   | 0.0012 | 稳定  |
|      | 2~8     | 30       | 0.0051                   | 0.0037 | 不稳定 |
|      |         | 20       | 0.0016                   | 0.0050 | 稳定  |
|      | 室温      | 30       | 0.1220                   | 0.0130 | 不稳定 |
|      |         | 7        | 0.1230                   | 0.1168 | 不稳定 |
|      |         | 5        | 0.0455                   | 0.0992 | 稳定  |

### 3.3 协作标定及验证

#### 3.3.1 溯源性验证

各协作标定实验室使用校准后的通道1和通道2同时对血清样本A~F进行测定, 计算在2个通道中测定检测结果的相对偏差及线性回归分析的相关系数 $R^2$ 。其中, 实验室5检测试剂的线性范围未能覆盖血清样本F的浓度, 故只检测浓度A~E样

本。血清参考盘血清样本A~F检测结果显示, 所有血清样本A~F在2个通道测定结果的相对偏差均在 $\pm 5\%$ 范围内,  $R^2$ 值均大于0.9900; 对浓度随机分布的50份临床血清样本进行双通道检测, 在剔除离群值后, 2个通道测值的偏差分布范围也均在 $\pm 5\%$ 范围内, 线性相关系数 $R^2$ 值均大于0.9900。具体如表3所示。

表3 胱抑素C冰冻人血清国家标准品溯源性验证结果

| 样本            | 实验室1                          |      |           | 实验室2                          |      |           | 实验室3                          |      |           | 实验室4                          |      |           | 实验室5                          |      |           |
|---------------|-------------------------------|------|-----------|-------------------------------|------|-----------|-------------------------------|------|-----------|-------------------------------|------|-----------|-------------------------------|------|-----------|
|               | 测定值/<br>(mg·L <sup>-1</sup> ) |      | RSD/<br>% |
|               | 通道1                           | 通道2  |           | 通道1                           | 通道2  |           | 通道1                           | 通道2  |           | 通道1                           | 通道2  |           | 通道1                           | 通道2  |           |
| A             | 0.55                          | 0.55 | -1.20     | 0.54                          | 0.51 | -4.35     | 0.56                          | 0.54 | -3.57     | 0.56                          | 0.55 | -1.80     | 0.47                          | 0.46 | -2.12     |
| B             | 1.01                          | 1.04 | 2.30      | 1.11                          | 1.06 | -3.92     | 1.09                          | 1.06 | -2.75     | 1.06                          | 1.04 | -1.89     | 1.01                          | 0.99 | -1.97     |
| C             | 1.82                          | 1.87 | 2.94      | 1.96                          | 1.88 | -3.92     | 1.88                          | 1.84 | -2.13     | 1.83                          | 1.78 | -2.37     | 1.83                          | 1.81 | -1.14     |
| D             | 1.96                          | 2.04 | 4.26      | 2.11                          | 2.05 | -3.15     | 2.00                          | 1.94 | -3.00     | 1.93                          | 1.88 | -2.76     | 2.02                          | 1.99 | -1.34     |
| E             | 3.51                          | 3.65 | 4.08      | 3.63                          | 3.65 | 0.37      | 3.49                          | 3.52 | 0.86      | 3.40                          | 3.39 | -0.39     | 3.45                          | 3.50 | 1.36      |
| F             | 4.49                          | 4.61 | 2.52      | 4.68                          | 4.71 | 0.78      | 4.43                          | 4.41 | -0.45     | 4.34                          | 4.24 | -2.30     | /                             | /    | /         |
| 血清参考盘样本 $R^2$ | 0.9998                        |      |           | 0.9996                        |      |           | 0.9997                        |      |           | 0.9997                        |      |           | 0.9997                        |      |           |
| 临床血清样本 $R^2$  | 0.9993                        |      |           | 0.9994                        |      |           | 0.9999                        |      |           | 0.9987                        |      |           | 0.9902                        |      |           |

#### 3.3.2 协作标定赋值

胱抑素C冰冻人血清国家标准品的溯源性, 通过参考血清盘样本和浓度随机分布的临床血清样本的验证后, 证明样本在国际标准品检测通道和国家标准品检测通道的测值相对偏差满足量值

传递准确性的要求, 2个检测系统具有较好的一致性, 国家标准品的量值可以较好地溯源至国际标准品ERM<sup>®</sup>-DA471/IFCC。采用计算各实验室赋值结果的平均值, 作为国家标准品特性量值的结果, 具体见表4。

表 4 胱抑素 C 冰冻人血清国家标准品联合赋值结果

| 参加实验室 | 水平 1/ ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | 水平 2/ ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
|-------|---|---|
| 实验室 1 | 0.92                                      | 3.59                                      |
| 实验室 2 | 0.97                                      | 3.64                                      |
| 实验室 3 | 0.97                                      | 3.45                                      |
| 实验室 4 | 0.93                                      | 3.42                                      |
| 实验室 5 | 0.89                                      | 3.52                                      |
| 均值    | 0.94                                      | 3.52                                      |
| SD    | 0.034                                     | 0.092                                     |

### 3.4 不确定度评估

根据不确定度引入的因素，按照不确定度的计算公式，将结果代入公式计算，得到最终水平

1和水平2的扩展不确定度分别为0.0321和0.0856  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 详见表5。

表 5 胱抑素 C 冰冻人血清国家标准品不确定度的计算

| 项目   | 定值引入的不确定度 | 不均匀性引入的不确定度 | 不稳定性引入的不确定度 | 合成不确定度 | 扩展不确定度 ( $k=2$ ) |
|------|-----------|-------------|-------------|--------|------------------|
| 水平 1 | 0.0152    | 0           | 0.0052      | 0.0161 | 0.0321           |
| 水平 2 | 0.0411    | 0.0001      | 0.0147      | 0.0436 | 0.0856           |

经过联合验证及定值，胱抑素C冰冻人血清国家标准品特性量值最终为：水平1，( $0.94 \pm 0.03$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $k=2$ )；水平2，( $3.52 \pm 0.09$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $k=2$ )。

## 4 结论与讨论

### 4.1 天然结构胱抑素C制备工艺解决了基体标准物质与临床样本同质性问题

为了更好地解决胱抑素C的临床检测中存在的检测结果可比性差，以及检测结果的评价体系缺乏与临床血清同质性好的基体标准物质的实际问题，课题组开展了胱抑素C冰冻人血清国家标准品的研制。该标准品原料系人血清，按照美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) C37-A程序文件<sup>[13]</sup>的要求采集的血液标本。制备过程通过过滤处理去除血清中纤维素及杂质，尽可能地保持与临床待检样本同质性，解决了标准品组成成分添加重组待检靶标的“人造性”问题；分装后的标准品放置于棕色冷冻瓶中， $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 长期冻存，运输过程中温度也控制在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下，与临床样本保存状态一致，

确保国家标准品与临床待测靶标物一致且同质。该标准品为我国首个天然结构分析物，可溯源至ERM-DA471/IFCC的临床血清标准品。该标准品已于2020年获批使用，批号为360046-202001。

### 4.2 量值准确的溯源链解决了不同检测系统检测结果一致性评价问题

临床检验过程中，为采用通用指南对疾病进行诊断和治疗，理想情况下要求不同检测系统对临床样本的检验结果一致并具有可比的参考范围。而实现检测结果一致性，对逐步推行临床检验结果互认，避免对检测结果的错误解释和对疾病的错误干预，提高医疗服务质量具有重要意义。本研究参考国际临床化学联合会 (IFCC) 促甲状腺功能检测标准化委员会 (C-STFT) 推出的促甲状腺激素国际溯源和检测一致性研究<sup>[14-15]</sup>，创新性地建立了胱抑素C冰冻人血清国家标准品溯源体系以及量值一致性的验证方法和用于验证方法的血清参考盘。使用量值一致性的验证方法，用参考盘在验证溯源系统的检测结果线性拟合相关性均在0.990以上，

所有样本单点浓度测定结果偏差均在  $\pm 5.0\%$  范围内, 说明国际标准品的量值正确传递至国家标准品。协作标定单位均为参加并通过 IFCC-RELA 的实验室, 采用各项性能指标均满足临床检验要求的试剂, 对标准品样本进行赋值, 并对量值传递的准确性进行验证。本研究建立的量值溯源传递的方法及标准, 为各厂家检测系统对临床样本测定结果的可比性提供了新方法, 为科学监管提供了新工具。

#### 4.3 协作定值标准化操作规范解决了使用单位量值传递操作不规范的问题

为保证协作定值的可靠性, 首先, 邀请具备胱抑素 C 测定能力的实验室参加盲样测试, 确认参加定值的实验室相关设备、人员和实验室运行的测量方法满足要求后方可加入协作定值实验室组; 其次, 根据胱抑素 C 测定特点, 制定了包括样本制备、测试操作、数据分析等操作清晰的检测操作规范并发放给协作定值实验室, 保证了实验室定值过程的操作规范。另外, 通过识别不确定度来源采取必要的措施, 合理地进行了不确定度的评估。

本研究建立的胱抑素 C 冰冻人血清国家标准品, 将国际标准品量值传递至可用于临床检测的体外诊断试剂, 解决了国际标准品与临床检测系统溯源链不完整的问题。在开展国际标准品量值传递研究中, 建立了量值准确性评价参考盘。该参考盘包括了量值从低到高的线性样本, 浓度随机分布的临床样本, 对量值传递过程的准确性进行了科学评价, 确保量值传递正确, 为相关诊断试剂科学监管提供新标准, 保障了临床检验结果的准确、可靠。

#### 参考文献:

- [1] Thomas W Ferguson, Paul Komenda, Navdeep Tangri. Cystatin C as a Biomarker for Estimating Glomerular Filtration Rate[J]. Review Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24 (3): 295-300.
- [2] Stefanie W Benoit, Eileen A Ciccia, Prasad Devarajan, et al. Cystatin C as a Biomarker of Chronic Kidney Disease: Latest Developments[J]. Review Expert Rev Mol Diagn, 2020, 20 (10): 1019-1026.
- [3] 周允, 魏利龙, 韩呈武, 等. 北京地区儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立及影响因素分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (16): 2324-2327.
- [4] 张伟, 沈坚, 许严新, 等. 血清胱抑素 C 对新型冠状病毒肺炎患者院内死亡的预测价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26 (10): 1472-1475.
- [5] 张杰, 马礼坤, 张理想, 等. 血清胱抑素 C 及左心室射血分数对经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者的预后评估价值[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21 (4): 316-319.
- [6] 刘玉昌, 赵缙. 乳胶增强透射免疫比浊法检测胱抑素 C 的方法学评价[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (15): 2106-2107.
- [7] Anders Grubb, Søren Blirup-Jensen, Veronica Lindström, et al. First Certified Reference Material for Cystatin C in Human Serum ERM-DA471/IFCC[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48 (11): 1619-21.
- [8] 康娟, 王军, 李彦超, 等. 胱抑素 C 国家标准物质的研制[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36 (10): 942-946.
- [9] 张传宝, 赵海建, 曾洁, 等. 胱抑素 C 标准物质 ERM-DA471/IFCC 的互通性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38 (5): 306-309.
- [10] 国家质量监督检验检疫总局. JJF 1343-2012 标准物质定值的通用原则及统计学原理[S]. 2012: 1-68.
- [11] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL003 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S]. 2018: 1-8.
- [12] 中国国家标准化管理委员会. GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则 (3) 标准样品定值的一般原则和统计方法[S]. 2008: 1-56.
- [13] NCCLS. 美国临床和实验室标准化协会程序文件 (CLSI) C37-A[S]. 1999: 1-51.
- [14] Linda M Thienpont, Sofie K Van Houcke. Traceability to a Common Standard for Protein Measurements by Immunoassay for *In-vitro* Diagnostic Purposes[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411 (23-24): 2058-61.
- [15] Katleen Van Uytfanghe, Linde A De Grande, Linda M Thienpont. A "Step-Up" Approach for Harmonization[J]. Clin Chim Acta, 2014, 432: 62-7.

(收稿日期 2023年4月27日 编辑 郑丽娥)