

以肌酐冰冻人血清国家标准物质为例探索生化免疫类体外诊断试剂标准物质的研制

张咪, 张文新, 于婷, 李丽莉*, 黄杰* (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: 根据临床参考体系中生化免疫类标准物质的研制现状, 选取具有重要临床意义的代表性标准物质进行评价, 探索现阶段研制中潜在的问题, 并根据结果进行研制路径优化的讨论, 更好地完善检验参考系统标准化建设。方法: 选取肌酐标准物质作为代表, 参照美国临床实验室和标准化协会发布的 EP14-A3 及中华人民共和国卫生部发布的 WS/T 356-2011 相关要求设置评价方案, 对国内 2 个不同机构研制的 4 个血清肌酐国家标准物质及 21 份人新鲜血清样本, 按照方案进行同位素稀释质谱参考方法及肌氨酸氧化酶法常规方法检测。对检测结果进行处理后, 对国家标准物质进行准确性、基质效应及互通性指标评价。结果: 检测结果显示, 准确性、基质效应及互通性指标结果各异, 有 3 个标准物质的参考方法测量结果不在其标示靶值 \pm 不确定度范围, 且有 GBW09170 和 GBW09171 测量结果偏差在常规检测方法中加大的情况, 其中 GBW09171 出现基质效应。结论: 生化免疫类标准物质在研制过程中应充分考虑临床适用性, 针对采用参考方法研制的标准物质, 如本次评价的肌酐标准物质, 应注意不同参考方法、不同实验室运行及不同方法学的差异, 考虑采用多家或不同原理方法学联合定值, 充分考察标准物质在不同方法学间的互通性, 保证这类物质质量值的准确传递, 优化标准物质的研制路径, 助力精准医学。

关键词: 同位素稀释液相串联质谱; 肌氨酸氧化酶法; 量值溯源; 标准物质; 基质效应

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0045-008

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.006

Exploring the Development of Reference Materials for Biochemical and Immunological *in vitro* Diagnostic Reagents by Taking the Human Creatinine Serum Reference Material as the Representative

Zhang Mi, Zhang Wenxin, Yu Ting, Li Lili*, Huang Jie* (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 explore potential problems in current reference materials development by selecting one representative with important clinical significance for evaluation, and to discuss the optimization of produced path according to the results to better improve the standardization of inspection reference system, based on the status of biochemical and immunological standard reference materials in the clinical reference system. **Methods:** According to the standards of EP14-A3 of the Clinical and Laboratory Standards Institute and WS/T 356-2011

作者简介: 张咪 Tel: (010) 67095597; E-mail: zhangmi@nifdc.org.cn

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

黄杰 Tel: (010) 67095283; E-mail: jhuang5522@nifdc.org.cn

of the National Center for Clinical Laboratories, the evaluation scheme was set up. 4 creatinine in frozen human serum reference materials produced by reference methods from two different domestic organizations and 21 fresh human serum samples, were tested by reference methods of isotope dilution mass spectrometry and conventional methods of sarcosine oxidase according to the scheme. After processing the test results, the accuracy, matrix effects and commutability of the reference materials were studied. **Results:** The result of 4 reference materials and 21 fresh human serum samples displayed difference in accuracy and matrix effect including reference methods and conventional methods. Three reference materials cannot ensure that the results within the range of target value \pm uncertainty from reference methods, the deviation of GBW09170 and GBW09171 increased in the conventional methods, GBW09171 also showed matrix effects. **Conclusion:** Clinical applicability should be fully considered in the development process of biochemical and immunological standard reference materials. When reference methods are used to produce biochemical and immunological reference materials, such as creatinine in this evaluation, attention should be paid to the difference of different reference methods, and joint assignments should be considered. At the same time, the commutability among different methods should be fully considered to ensure the accurate transfer of quantitative values as for optimization of produced path, supporting precision medicine.

Keywords: isotope dilution liquid phase tandem mass spectrometry; sarcosine oxidase; metrological traceability; standard reference material; matrix effect

体外诊断 (*in vitro* Diagnosis, IVD) 试剂孕育于医学检验, 其检测结果的一致可比又将推动医学检验、基础医学等领域的发展, 更好地服务于临床治疗从传统的“一刀切”时代向以个体化医疗为基础的高水平“精准医疗”时代转变。实现这一目标离不开完善的检验参考系统, 而标准物质是不可或缺的一部分, 起到承载量值的重要作用, 它的研制对于规范市场有着不可替代的作用。为了规范临床繁多的检测项目, 完善标准化体系建设, 标准物质呈现多元化, 因此, 针对不同类型标准物质的研制和评价应有不同的研究重点。其中, 生化免疫类标志物在肿瘤、心肌及代谢病等多种疾病诊断中具有重要的临床意义, 因此, 应不断优化此类标准物质的研制路径, 使其更好地服务于产品性能评价等用途, 更好地规范IVD市场。

1 生化免疫类体外诊断试剂标准物质的研制现状

随着生化分析仪、化学发光仪及酶标仪等大型全自动化仪器的蓬勃发展, 仪器检测通量提升、操作简易, 促进了体外诊断检测试剂的研发, 更便于临床检测。目前, 我国体外诊断试剂品种以生化试剂和免疫试剂居多, 相关标准物质的研制也在不断进步, 由最开始的不同常规方法及不同检测平台联合赋值, 慢慢发展为建立一级参考方法及一级参

考物质进行准确定量, 其中的同位素稀释质谱法 (Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS) 是常用的参考方法^[1-4]。

在生化免疫类检测为主的领域建立IDMS参考方法进行研制的标准物质主要有2类, 第一类是小分子及非肽类激素等结构简单、检测物明确的标准物质, 例如肌酐、同型半胱氨酸、孕酮及环孢素A^[5-7]等; 第二类针对结构复杂的大分子蛋白类, 目前首先需要通过建立公认的蛋白片段、特征肽段进行表征, 同时研制配套校准物质后, 才能建立相应的IDMS等参考方法进行溯源, 例如C反应蛋白、A β 蛋白^[8-9]等。

建立参考方法可以溯源至国际单位制 (SI), 为标准物质准确定量, 但需将建立的参考方法结果与临床其他常用的检测方法 (例如化学发光法、免疫比浊法、酶联免疫法等) 学结果进行比对, 以完成标准物质的准确性及方法学的互通性充分研究, 确保量值溯源的准确性和临床检测的适用性。因此, 不同研制机构开展了相应工作, 例如英国国家生物制品检定所 (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC) 发布的胰岛素 (11/212), 将以质量平衡法及高效液相色谱方法的结果与免疫方法联合标定的IU单位结果进行比对, 对标准物质的适用性进行充分研究, 以保证

量值的准确传递。

针对生化免疫类标准物质,近年已有被检验医学溯源联合委员会(The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, JCTLM)收录的相应参考方法^[5-7,9]成熟运行,其中大部分为上述第一类小分子为主,为相应标准物质的研制提供了准确定量的途径,肌酐^[10]便是其中的一种。我国不同机构也已发布了以IDMS参考方法研制的肌酐血清标准物质,因此,本文将选取肌酐血清标准物质进行评价,根据结果进行研制路径优化的讨论。

2 肌酐标准物质的选取及评价

2.1 肌酐标准物质研制的意义及现状

肌酐在血中浓度稳定,血中肌酐是肌肉组织中磷酸肌酸和肌酸通过非酶促、不可逆的脱磷酸反应生成的代谢终产物,少部分由肉类食物代谢产生,由肾脏排出。与尿素相比,肌酐从肾小球滤过后不被肾小管重吸收,受饮食因素影响也更小,因此,血肌酐浓度更能准确地反映肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR),是衡量肾功能的重要指标之一,也可与其他指标结合共同辅助诊断肾损伤^[11],有着重要的临床意义。

目前,我国已有300多个获得医疗器械注册证的肌酐检测试剂盒,以生化方法检测居多,主要为苦味酸法(Jaffe)和酶法,其中苦味酸法特异性差,而酶法测定干扰物相对较少,可以提高检测特异性,因此酶法逐渐成为临床检测的主要方法^[12-13]。综上,研制均匀性、稳定性、互通性良好的血清肌酐标准品,可以促进肌酐检测结果一致性及规范IVD市场。

针对血清基质肌酐标准物质的研制,JCTLM已收录相应的一级参考标准物质与IDMS参考方法^[14],其中IDMS参考方法使用的校准物质为美国国家标准与技术研究院(National Institute of Standards and Technology, NIST)发布的标准品SRM 914a,可以准确地赋值且溯源至SI单位。经调研,中国食品药品检定研究院(National Institutes for Food and Drug Control, NIFDC)^[14]及中国计量科学研究院(National Institute of Metrology, NIM)均已发布了以IDMS作为参考方法赋值的血清基质肌酐国家标准物质,用于实现常规检测系统的溯源性及检测试剂盒的正确度评价。基于标准物质的定值方法与临床实际应用方法的差异,考察这类标准物质是否满

足实际应用需求十分必要。

2.2 血清肌酐标准物质的评价

2.2.1 方案设计

本次研究以4个血清肌酐国家标准物质为评价对象,根据美国临床实验室和标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)发布的EP14-A3样品的互通性评价指南^[15]及中华人民共和国卫生部发布的WS/T356-2011基质效用与互通性评估指南^[16]设计评价方案,选取2家参考实验室运行IDMS参考方法及常规方法酶法,测定21份新鲜人血清和4个血清肌酐国家标准物质的肌酐含量,评价标准物质的准确性、基质效应,对标准物质在不同方法学的互通性进行研究,对其研制提出优化建议,以保证标准物质在量值溯源体系中发挥量值传递的作用。

2.2.2 材料和方法

a) 21份新鲜人血清样本:通过对收集的样本进行传染性疾病的检测,包括人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和梅毒4项,筛选出符合要求的21份临床血清样本,浓度范围36.0~1025.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,编号A1~A21。新鲜人血清收集后分装,置于-70℃保存,时间不超过1周。

b) 质控物质: NIST发布的国际标准物质NIST SRM 976a, 1 mL·支⁻¹。

c) 待评价标准物质:冰冻人血清肌酐成分分析标准物质(编号GBW09170和GBW09171), 1 mL·支⁻¹,代号分别为J1和J2,购自中国计量科学研究院;肌酐冰冻人血清国家标准品(批号360050-202101)水平I和水平II, 1 mL·支⁻¹,代号分别为Z1和Z2,购自中国食品药品检定研究院。

2.2.3 仪器和试剂

a) 参考方法①: Agilent 1240高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司), AB SCIEX 5500串联三重四极杆质谱仪(爱博才思公司);数据处理软件(Analyst 1.6.2); Hydro-RP C₁₈(150 mm×2 mm, 4 μm)色谱柱(菲诺美公司);肌酐标准品(CRM6005-a, 纯度≥99%,日本国家计量院);内标肌酐(DLM-3653-0, 纯度≥98%,批号PR31432,剑桥同位素实验室公司)。

b) 参考方法②: Shimadzu LC20高效液相色谱仪(岛津公司), AB SCIEX 5500串联三重四极杆质谱仪(爱博才思公司);数据处理软件(Analyst

1.6.3) ; Inertsil ODS-SP Column (150 mm × 2.1 mm, 粒径3 μm) 色谱柱 (岛津公司) ; 肌酐标准品 (SRM914b, 纯度 ≥ 99%, 美国国家标准与技术研究院) ; 内标肌酐 (DLM-3653-0, 纯度 ≥ 99%, 批号PR31432, 剑桥同位素实验室公司)。

c) 常规方法的仪器及试剂: 肌酐测定试剂盒 (肌氨酸氧化酶法), 批号211015, 规格: 试剂1为3 × 60 mL, 试剂2为1 × 60 mL, 北京九强生物技术股份有限公司; 肌酐测定试剂盒 (肌氨酸氧化酶法) 批号20220212, 规格: 380 mL, 上海科华生物工程股份有限公司。Hitachi 7180全自动生化仪 (日立公司), 在此仪器检测组合成2种常规测量系统, 其中北京九强生物技术股份有限公司和上海科华生物工程股份有限公司代号分别为常规系统①和②。

2.2.4 实验步骤

样本准备时, 将4个待评价标准物质随机插入21份新鲜冰冻人血清样品中, 将样品平衡至室温, 充分混匀后, 分别在实验室1运行常规方法①和参考方法①, 在实验室2运行常规方法②和参考方法②。首先, 用常规方法进行测定, 按照说明书校准和质控后进行测定, 重复测定3批, 每批测定1次。常规检测结束后, 运行参考方法, 参照参考文献^[17], 先测定质控物质 (NIST SRM 976a), 测定误差在 ± 2% 以内, 通过质控之后, 对所有样本进行测定, 重复测定3次。

2.2.5 统计分析

分别计算4个标准物质3次测定结果数据, 得到平均值, 与标准物质证书提供的标示值 (靶值 ±

不确定度) 范围比较, 同时计算相对偏差, 进行准确性评价。根据WS/T 356-2011的规则对4个测量数据用Excel软件处理进行基质效应评价。将21份新鲜冰冻人血清参考方法测定结果 (X) 与常规方法结果 (Y) 进行线性回归, 计算相应X值下的Y预测值及其双侧95%置信区间。将4个标准物质的Y值与预测值比较以计算基质偏差, 与置信区间比较以评价基质效应。

2.3 结果

2.3.1 准确性评价

4个标准物质证书标示值: J1浓度为 (68.5 ± 1.7) μmol · L⁻¹, 即标示值范围为 (66.8~70.2) μmol · L⁻¹; J2浓度为 (194.2 ± 3.7) μmol · L⁻¹, 即标示值范围为 (190.5~197.9) μmol · L⁻¹; Z1浓度为 (82.5 ± 1.9) μmol · L⁻¹, 即标示值范围为 (80.6~84.4) μmol · L⁻¹, Z2浓度为 (308.8 ± 4.2) μmol · L⁻¹, 即标示值范围为 (304.6~313.0) μmol · L⁻¹。由于进行方法学互通性比较, J1与J2根据标准物质证书提供的换算单位进行换算, Z1和Z2根据测量血密度进行换算。

分别计算4个标准物质3次测定结果数据得到平均值, 测定结果见表1, 将结果与各个标准物质标示值范围进行比较, 同时计算相对偏差见表2。结果显示, J1、J2及Z2采用参考方法的测量结果不在其标示靶值 ± 不确定度范围。同时, 针对J2的检测, 在参考方法中, 相对偏差分别为-5.7%及-0.5%; 而在常规方法中, 相对偏差绝对值均大于9%, 分别为-9.5%及9.2%。

表1 标准物质检测结果

检测方法	J1	J2	Z1	Z2
参考方法①	66.4	183.1	81.4	292.5
参考方法②	69.9	193.2	84.1	308.7
常规方法①	64.7	175.7	81.0	301.3
常规方法②	69.0	212.0	83.0	301.7

注: J1、J2、Z1、Z2的标示值范围分别为 68.5 ± 1.7、194.2 ± 3.7、82.5 ± 1.9、308.8 ± 4.2 μmol · L⁻¹。

表2 标准物质准确性评价

检测方法	J1		J2		Z1		Z2	
	标示值范围内	相对偏差/%	标示值范围内	相对偏差/%	标示值范围内	相对偏差/%	标示值范围内	相对偏差/%
参考方法①	否	-3.0	否	-5.7	是	-1.3	否	-5.3
参考方法②	是	2.1	是	-0.5	是	1.9	是	0
常规方法①	否	-5.6	否	-9.5	是	-1.8	否	-2.4
常规方法②	是	0.7	否	9.2	是	0.6	否	-2.3

2.3.2 基质效应评价

根据WS/T 356-2011中数据处理的规则对25份测量数据进行分析,其中,参考方法①和常规方法①组成比对系统1进行比较,参考方法②和常规方法②组成比对系统2进行比较。将21份新鲜人血

清样本参考方法测定结果(X)与常规方法结果(Y)进行线性回归及其双侧95%置信区间,结果均符合线性,其回归方程式、线性相关系数 R^2 、 Y 值预测值的标准误差 S_{yx} 见表3。

表3 检测系统的线性回归分析结果

检测方法	回归方程式	R^2	S_{yx}
系统1	$Y=1.0372x-5.2472$	0.9991	3.78
系统2	$Y=1.0109x-4.0569$	0.9990	6.05

将4个标准物质在不同测量体系中参考方法测量均值作为 X 轴,代入回归方程,计算每个样本 Y 值及其双侧95%置信区间,根据常规方法测定值是否落在该区间进行基质效应判定。常规方法测定均

值 Y 数据见表4、表5,图1和图2分别是系统1和系统2绘制的基质效应分析图及J2的局部放大图。结果显示,标准物质J2在系统1和系统2均存在基质效应,其他3个标准物质不存在基质效应。

表4 标准物质在系统1测定均值及置信区间范围

计算结果	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$			
	J1	J2	Z1	Z2
参考方法①均值	66.43	183.07	81.42	292.49
常规方法①均值	64.67	175.67	81.00	301.33
预测值95%上限	71.49	192.47	87.04	305.95
预测值95%下限	55.82	176.80	71.37	290.29
基质效应	无	有	无	无

表5 4个标准物质在系统2测定均值及置信区间范围

计算结果	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$			
	J1	J2	Z1	Z2
参考方法②均值	69.92	193.17	84.10	308.68
常规方法②均值	69.00	212.00	83.00	301.67
预测值95%上限	79.07	203.50	93.38	320.10
预测值95%下限	53.98	178.41	68.29	295.01
基质效应	无	有	无	无

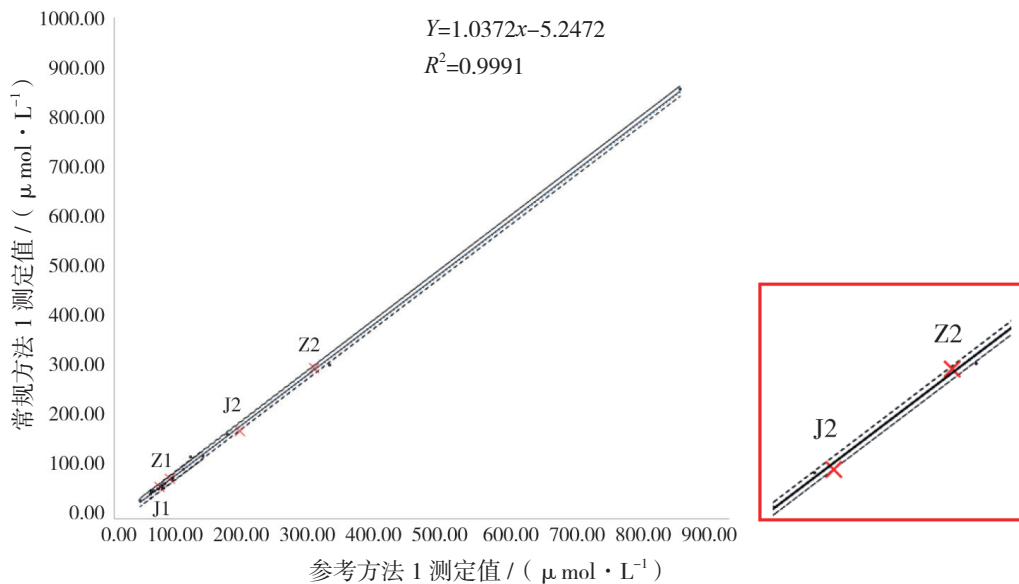


图 1 系统 1 基质效应分析图及 J2 的局部放大图

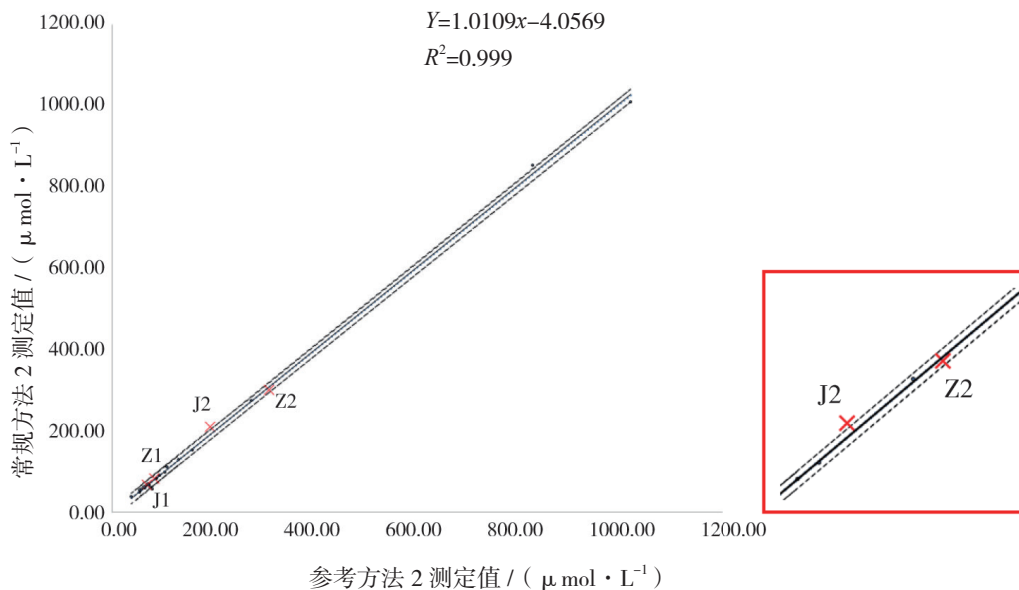


图 2 系统 2 基质效应分析图及 J2 的局部放大图

3 讨论

3.1 以肌酐为例的生化免疫类体外诊断试剂标准物质评价重点

目前, 临床检验医学有超过1000类的检验项目, 其中大多数为激素小分子、蛋白质大分子等标志物, 对应检验项目的体外诊断试剂主要为生化免疫试剂。针对临床应用广泛且意义重要的检测项目, 为了实现检测结果一致可比, 量值溯源准确是一个有效解决途径, 但临床使用的诊断试剂产品溯源方式及途径各异, 导致体外诊断试剂产品量值差

异大, 临床检测结果难以实现可比。因此, 研制既可以溯源至SI单位又兼具良好互通性的标准物质作为体外诊断试剂产品质量评价的标准和依据, 可以为企业产品研发及上市后产品质量评价提供帮助。随着检验参考系统标准化发展, 国内外广泛共识, 建立IDMS等参考方法并用于标准物质赋值研究, 获得可溯源至SI单位的标准物质可以用于临床诊断系统性能评价。

肌酐是血生化检测中常见的激素小分子标志物, 检测方法主要以生化免疫方法为主, 量值方法

有可溯源至SI单位的一级参考标准物质与IDMS参考方法,也有不同机构根据一级参考物质和参考测量方法赋值的具有互通性的血清基质国家标准物质。本研究以肌酐诊断试剂产品质量评价为主要用途,对临床检测系统具有良好适用性的血清基质肌酐标准物质为代表,开展检测系统量值溯源准确性研究,探索量值准确的标准物质评价肌酐诊断试剂产品质量,实现肌酐检测结果可比,对临床诊断治疗肾功能性疾病具有重要意义。

在标准物质的研制中,基质效应是影响不同方法学测定结果计量学溯源性的重要原因,即方法学的互通性。同时,现行的多个生化免疫方法检测试剂盒的行业标准均针对准确度项目明确作出规定,即采用测定有证参考物质计算相对偏差来进行项目评价。基于以上,针对以肌酐为例参考方法定值的生化免疫类体外诊断试剂标准物质需进行准确性、基质效应及互通性指标进行验证。

3.2 生化免疫类体外诊断试剂标准物的研制讨论

根据本次选取的以肌酐为代表的生化免疫类体外诊断试剂标准物评价结果可知,在准确性项目评价中,针对同一种标准物质在不同的参考实验室之间,参考方法测量值出现不同程度偏差,不能确保量值在靶值 \pm 不确定度范围内,在常规检测方法中这种偏差加大,因此在选择参考方法作为定值方法进行标准物质研制时,应考虑各家的定值情况,建议采用联合赋值。

在基质效应项目的评价中,不同标准物质出现不同结果,其中有标准物质存在明显的基质效应,如前所述,基质效应是影响不同方法学测定结果计量学溯源性的重要原因。在以化学发光法、酶联免疫法及免疫比浊法等多种生化免疫方法为主要检测方法的市场中,以参考方法定值的标准物质,基质效应及互通性是在标准物质研制中需要反复验证的问题。

本文评价的来自不同机构发布的两种血清肌酐标准物质在适用范围有不同的说明,一种用于临床检验、医学、营养学、卫生检验检疫等领域,进行血清肌酐中相关分析方法的确认与评价、仲裁检验、测量仪器的校准及测量质量控制等;另一种适用于血清肌酐检测试剂盒的正确度评价。在实际使用过程中,应根据需求,包括自身检测的方法学、检测平台及检测目的等多种因素选取合适的标准物

质进行检测以获得真实可靠的数据。

3.3 生化免疫类体外诊断试剂标准物质未来研制方向

随着行业需求不断改变,对标准物质的研制和评价也需要同步进行探索,适应需求的改变,进一步助力精准医疗。针对生化免疫类标准物质的研制,包括结构简单、检测物明确的小分子以及被测物定义不明的大分子蛋白类,其标准物质建立以IDMS为代表的参考方法与传统的基于生化免疫类检测方法联合赋值的方式相比,在物质的准确定量及溯源方面有着明显的优势,将是未来标准物质的研制方向。

结合本次评价,在以参考方法进行标准物质研制时应注意临床普遍的检测方法与参考方法之间的差异,对标准物质的适用性进行充分验证。研制过程中,也需对标准物质不同方式的定值结果进行全面比对分析,以明确标准物质在不同厂家、不同方法学、不同检测平台的适用性情况。同时,未来需通过建立参考实验室网络等方式进行标准化建设,实现多家实验室运行良好的参考方法联合赋值,以此优化标准物质的研制路径,更好地保证其在溯源体系中发挥作用。

参考文献:

- [1] 付岳,高旭年,黄杰.体外诊断试剂质量评价与标准物质溯源[J].分子诊断与治疗杂志,2017,9(2):73-77.
- [2] 张孝明,杨振,周诚,等.我国体外诊断试剂标准现状分析及思考[J].中国药事,2019,33(9):1058-1062.
- [3] 杨振,黄杰,于婷,等.我国体外诊断试剂国家标准物质现状及对策分析[J].中国生物制品学杂志,2015,28(7):765-771.
- [4] 刘健仪,张金萍,薄梦,等.中国体外诊断试剂溯源研究进展[J].计量技术,2020,7(2):8-12.
- [5] Nelson BC, Satterfield MB, Sniegowski LT, et al. Simultaneous Quantification of Homocysteine and Folate in Human Serum or Plasma Using Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry[J]. Clinical Chemistry, 2005, 77(10):3586-3593.
- [6] Tai SC, Welch MJ, Sniegowski LT, et al. Development and Evaluation of a Candidate Reference Method for the

- Determination of Total Cortisol in Human Serum Using Isotope Dilution Liquid Chromatography/Mass Spectrometry and Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry[J]. *Clinical Chemistry*, 2004, 76 (4) : 1008-1014.
- [7] Judith T, Milou R, Rupert S, et al. An Isotope Dilution LC-MS/MS Based Candidate Reference Method for the Quantification of Cyclosporine A, Tacrolimus, Sirolimus and Everolimus in Human Whole Blood [J]. *Clinical Biochemistry*, 2020, 82: 73-84.
- [8] Andreas L, Josef P, Thomas D, et al. Mass Spectrometry-Based Candidate Reference Measurement Procedure for Quantification of Amyloid- β in Cerebrospinal Fluid[J]. *Clinical Chemistry*, 2014, 60 (7) : 987-994.
- [9] Liu J, Zhu W, Sun H, et al. Development of a Primary Reference Material of Natural C-reactive Protein: Verification of its Natural Pentameric Structure and Certification by Two Isotope Dilution Mass Spectrometry[J]. *Analytical Methods*, 2021, 13: 626-635.
- [10] Dodder NG, Tai SS, Sniegoski LT, et al. Certification of Creatinine in a Human Serum Reference Material by GC-MS and LC-MS[J]. *Clinical Chemistry*, 2007, 53 (9) : 1694-1699.
- [11] 王毅, 李健, 陶玉年, 等. 肾病综合征患者血清肌酐、尿素氮与胱抑素 C 水平检测的临床意义分析[J]. *中国地方病防治*, 2023, 38 (3) : 235-236.
- [12] 屈引婷, 王鸿. 两种不同方法检测血清肌酐结果的比较[J]. *现代检验医学杂志*, 2005, 20 (4) : 82.
- [13] 谭红军, 罗春华, 杨林, 等. 肌酐检测方法学评价及其研究进展[J]. *系统医学*, 2019, 4 (8) : 191-194.
- [14] 于婷, 蔡华, 孙晶, 等. 肌酐冰冻人血清国家标准品得研制[J]. *中国医药生物技术*, 2022, 17 (4) : 350-353.
- [15] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP14-A3 Evaluation of Commutability of Processed Samples; Approved Guideline-Third Edition[S]. 2014.
- [16] 中华人民共和国卫生部. WS/T356-2011基质效用与互通性评估指南[S]. 2011.
- [17] Dai X, Fang X, Yang M, et al. Application of Liquid Chromatography/LTQ Linear Ion Trap Mass Spectrometry for Quantifying the Biomarkers Creatinine and Cortisol in Serum[J]. *Analytical Letters*, 2015, 41 (16) : 2912-2922.

(收稿日期 2023年11月20日 编辑 郑丽娥)