

· 质量管理 ·

体外诊断技术发展概况及检测实验室质量管理的探讨

李丽莉¹, 李颖¹, 毕玉春², 高瑛瑛^{2*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 中国合格评定国家认可委员会, 北京 100062)

摘要 目的: 探讨体外诊断检测实验室质量控制技术关键要求, 有效地促进检验工作质量的改进提高。**方法:** 通过对体外诊断检验技术进行梳理、汇总, 从原始记录、试剂耗材、设施环境、仪器设备、废弃物处置及溯源性等方面, 剖析实验室质量管理关键要素, 提高检验工作质量。**结果与结论:** 实验室应将体外诊断技术特点与质量管理要素紧密结合, 制定符合本实验室实际工作情况的规范性文件, 对实验室进行精细化管理。

关键词: 体外诊断; 检验技术; 质量管理; 关键要素

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2019)10-1102-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.004

On the Development of *In Vitro* Diagnostic Technology and the Quality Control of Testing Laboratories

Li Lili¹, Li Ying¹, Bi Yuchun², Gao Yingying^{2*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. China National Accreditation Service for Conformity Assessment, Beijing 100062, China)

Abstract Objective: To explore the key requirements of quality control technology for *in vitro* diagnostic testing laboratories and effectively improve the quality of testing work. **Methods:** *In vitro* diagnostic testing techniques were analyzed and summarized. The key elements of laboratory quality management were analyzed from the following aspects: original records, reagents, facility environment, instruments and equipment, waste disposal and traceability in order to improve the quality of testing work. **Results and Conclusion:** The characteristics of *in vitro* diagnostic technology should be closely combined with key elements of quality management in the laboratories. Normative documents that conform to actual working conditions of the laboratories should be developed, and refined management of the laboratories should be carried out.

Keywords: *in vitro* diagnosis; testing techniques; quality control; key elements

疾病诊断、疫病监测和食品安全是美好生活的重要保障, 它直接关系人们的健康和社会的稳定。由于各种疾病诊断、疫病监测和食品安全的需要, 在近50年内, 各种体外诊断技术迅速发展。快速、准确、高效的体外诊断技术对于社会、经济、

人类生活的发展十分重要。体外诊断产品种类繁多, 技术上经历了从形态学诊断、生化诊断、免疫诊断到分子诊断的变革, 每一次技术革命都使体外诊断产品跨上了一个新的台阶^[1]。笔者通过对体外诊断技术发展进行概述, 分析体外诊断检测实验室

作者简介: 李丽莉, 博士, 副研究员; 研究方向: 体外诊断试剂; Tel: (010) 67095599; E-mail: perilily@163.com

通信作者: 高瑛瑛, 博士, 副研究员; 研究方向: 实验室质量管理; Tel: (010) 67105432; E-mail: gaoyy@cnas.org.cn

质量控制技术关键要求,以期促进检验工作质量的改进提高。

1 体外诊断技术发展概况

疾病诊断、疫病监测主要是对人类、动物疾病和疫情的预测、预防、监测、诊断以及流行病学调查、健康状态评价等,检测对象包括人类和/或动物的组织、血液、拭子、粪便、脑脊液等反映人类和/或动物机体健康状况的物质^[2]。此外,体外诊断技术也广泛应用于食品安全检测领域,其检测对象一般包括兽药残留、农药残留、微生物(包括细菌、病毒、真菌和少量藻类)、食品添加剂和违禁添加物、营养物质等。

根据检测对象的不同,检验人员利用各种仪器和诊断试剂,按照规定的操作程序,对待检样品进行特定项目的检测,因此,检测仪器、诊断试剂及相关质控品、校准品构成检验系统。检测方法主要有生化诊断、免疫诊断、分子诊断、微生物诊断、血液诊断、即时诊断(POCT)、液相色谱等方法^[3]。每种诊断方法都有核心的检验原理和技术应用范围,详见表1。

2 体外诊断检测实验室质量管理

通过对体外诊断检验技术的检验原理和技术应用范围进行梳理、汇总,从原始记录、试剂耗材、设施环境、仪器设备、废弃物处置及溯源性等方面,剖析实验室质量管理关键要素,有助于提高检验工作质量。

检验系统包括检验人员的操作水平、仪器设备运行状态、诊断试剂判定标准及标准品量值准确性等方面。在检验系统中非特殊情况下,仪器设备及操作程序等都是固定的,而诊断试剂是消耗品需要随时更新,不同批号的诊断试剂也就构成了不同的检测系统^[4]。为了确保检测结果的准确性,需要在试剂盒的购入、使用时进行灵敏性和准确性的性能验证。在进行检验检测系统验证时要考虑到以下几点:1)实验人员具有上岗资格,可熟练进行操作;2)试剂盒说明书信息完整,操作方法清楚详实,判断标准明确;3)质量体系有效运行,有完善的质量手册、程序文件、技术表格等;4)实验室仪器设备处于正常使用状态。

由于检验系统具有更易实现流水化、标准化管理的特点,有效排除了实验人员主观因素的影响,降低了实验过程中的偶然误差,在人/动物疾

病诊断、疫情监测、食品安全等领域广泛应用^[5]。为满足各领域应用的需要,检验系统向着集成化、自动化、高通量、简易化、便携化方向发展,在质量管理中也展现出自身特点,下面就实验室原始记录、试剂耗材、设施环境、仪器设备、废弃物处置及溯源性等方面的质量控制点论述如下:

2.1 原始记录质量控制

实验室应明确规定各种质量及技术记录的保存期。保存期限应根据检验的性质或每个记录的具体情况而定,某些情况下还需符合有关法律法规的要求。原始记录应具有“四性”,即溯源性、即时性、重现性和规范性^[6]。溯源性是指根据所记载的信息能追溯到测试现场的状态,记录应包括人、机、料、法、环的信息;即时性是指工作当时予以记录,不是事后补记,而且是直接测量的数据,不是经过计算得到的;重现性是指通过这份记录能在接近原有的条件下复现该测试过程和结果;规范性是指原始记录应按要求规范填写,不能随意修改涂改,对于错误记录的更改,应保证原记录可辨识,更改人应签署姓名和日期^[7]。

2.2 采购服务

1)实验室应建立并保持对实验室检验工作质量有影响的服务和供应品的选择、购买、验收和储存等环节的控制程序,确保投入使用前符合有关规定的要求^[8]。服务和供应品采购程序应包含目的、适用范围、职责和工作程序,程序中要详细规定在服务 and 供应品采购过程中实验室各部门的分工与职责,以及各部门无缝衔接的问题。在体外诊断检测实验室中,尤其是对于具有量值的标准品和质控品,应关注其原料来源和赋值方法、标准品的量值与检测系统适宜性之间的相关性。

2)实验室在购置对实验室检验检测质量有影响的服务和供应品时,应制定采购文件,包含对服务和供应品的描述资料,内容至少包括名称、规格、数量和其他技术性数据。实验室对购入的供应品、试剂、消耗材料验收时,需要对照“采购计划”核对相关信息,确认采购商品满足采购计划的要求,还需检查包装完好性(或密封度),标准物质还需检查证书与实物的对应性^[9]。对检测结果有重大影响的试剂还要核查特定指标(如有必要应进行技术验收,提供相关技术数据)^[10]。当对同一种试剂或标准物质更换了生产商或批次,实验室应进

表1 体外诊断技术种类及其优缺点

种类	细分	检测原理	应用领域			优点	缺点
			疾病诊断, 疫情监测 (人用、兽用)	食品安全			
生化 诊断	干化学	各种生物化学反应	急诊生化项目的检测	食品添加剂、违禁添加物	快速	定性	
	其他		血常规、尿常规、肝功能、肾功能等	农药残留、兽药残留、食品中营 养物质、违禁化合物	成本低	检测范围有限	
	放射免疫	将放射性同位素测量的高度灵敏性、精确性和抗原抗体反应的特异性相结合的体外测定技术	激素、微量蛋白、肿瘤标志物和药物微量物质测定	有机污染物、天然毒素	成本低、灵敏度高	操作复杂、有污染	
免疫 诊断	酶联免疫	酶与样本反应, 依据颜色变化程度确定结果	传染性疾病、内分泌、肿瘤、药物检测、血型等	食源性细菌、病毒、有机污染物、天然毒素	成本低、技术成熟	操作复杂、耗时	
	胶体金	胶体金标记, 实质上使蛋白质等高分子被吸附到胶体金颗粒表面的包被过程。聚合物聚集后肉眼可见	乙肝、HIV、女(雌)性妊娠、毒品、药物滥用等	食源性细菌、病毒、天然毒素、兽药残留、农药残留	简单、快捷、准确、无污染	检测范围有限	
	乳胶比浊	抗体吸附在乳胶颗粒上形成抗原, 与抗原发生交联反应, 形成抗原抗体复合物, 乳胶颗粒发生凝聚	特定体液蛋白质	食源性细菌、病毒	简单、直观	检测范围有限	
	荧光免疫	免疫学方法与荧光标记技术结合, 研究特异蛋白抗原在细胞内分布的方法	细菌、病毒等, 皮肤活性	食源性细菌、病毒、有机污染物、天然毒素、兽药残留、农药残留	特异性强、敏感性高、速度快	存在非特异性染色	
	时间分辨荧光	根据镧元素螯合物发光特点, 用时间分辨技术测量荧光, 同时检测波长和两个参数进行信号分辨	激素、微量蛋白、肿瘤标志物、传染性疾病、药物微量物质测定	食源性细菌、病毒、有机污染物、天然毒素、兽药残留、农药残留	对荧光免疫优化	专用仪器	
化学发光	化学发光	抗原抗体同样本结合, 由磁珠捕获反应发光速度与强度, 进而诊断	传染性疾病、内分泌、肿瘤、药物检测、血型等	食源性细菌、病毒、有机污染物、天然毒素、兽药残留、农药残留			

续表1

种类	细分	应用领域				
		检测原理	疾病诊断，疫情监测 (人用、兽用)	食品安全	优点	缺点
分子 诊断	核酸扩增技术（PCR）	DNA 高温变成单链，低温互补配对链合成	病毒、细菌	食源性细菌、病毒、转基因食品	特异性强、灵敏度高、简便快捷	检测通量较小
	原位杂交	经标记的已知序列核酸为探针与细胞或组织切片中核酸进行杂交，从而对特定核酸顺序进行精确定量定位的过程	基因检测、病毒检测	食品微生物种类和含量检测、转基因食品	成本较低	精度相对较低，检测通量较小
	基因芯片	测序原理是杂交测序方法，在一块基片表面固定了已知序列的靶核苷酸的探针，互补匹配确定序列	药物筛选、新药开发、疾病诊断、疫情分析	食源性细菌、病毒、转基因食品、食品微生物种类和含量检测	简单、便捷、准确	检测通量较小
	基因测序	从血液或唾液或代谢物中分析测定基因全序列，预测疾病	基因检测、病毒检测、疫情分析	食品微生物种类和含量检测、转基因食品	信息量大、通量高、准确	成本高、耗时长
微生物 诊断	药敏试验	体外测定药物抑菌或杀菌能力的试验	实验室检验	农药残留、兽药残留、天然毒素、违禁化合物	准确	操作要求高
	培养 + 形态观察	对细菌培养观察菌落	细菌、真菌	食源性细菌、真菌	简单、成本	耗时
	全自动微生物分析系统	细菌鉴定的生化反应	细菌、真菌	食源性细菌、真菌	简单、快速	成本高
血液 物 诊 断	涂片 + 镜检	异型血溶血现象	血型检验等	天然毒素、农药残留	方便快捷	检测范围有限
	血细胞分析	通过一些仪器的检测对红细胞、白细胞等进行分析	红细胞、白细胞、血小板等检测	农药残留、兽药残留、天然毒素、违禁化合物	定量、准确	检测范围有限
	流式细胞术	通过专用仪器高速分析上万个细胞，并能同时从一个细胞中测得多个参数	红细胞、白细胞、血小板等检测	农药残留、兽药残留、天然毒素、违禁化合物	速度快、精度高、准确性好	成本较高
其他	POCT	即时检验、原理依不同设备不同	心脏标志物、肝素抗凝等	农药残留、兽药残留、天然毒素、违禁化合物、有机污染物	快速、简单、综合成本低	精度相对较低

行新旧比较,确保仍满足使用要求。验收合格后登记入库方可投入使用。保存所有验收记录。

3) 实验室应对重要的供应品和服务供应商定期进行评价,并保存评价记录和获批准的供应商名单^[11]。实验室选择供应商时应该考虑以下3方面的因素:①产品质量:能够确保产品的质量严格符合该项产品标准的要求,符合实验室采用的检验标准对产品质量的要求,生产单位有相应的检测设备和有能力的检测人员保证产品质量;历年来产品质量稳定,无出现重大事故和被质量监督部门检查不合格通告的情况。②供应能力、速度和稳定性:供应商要有足够的库存应付实验室临时及批量订货的波动,有充足的资源能够为实验室提供满意的服务,有能力按约定的交货期限和交货条件组织供货。③服务意识:供应商的服务意识是实验室必须考虑的要素之一,优秀的供应商会主动站在客户的立场上思考问题,积极配合客户改进缺点提高服务水平;另外,拥有服务意识的供应商往往管理水平较高,经营理念先进,方便实验室进行供应商管理。

2.3 人员

实验室应制定各岗位人员任职资格和岗位职责的工作描述,确保所有操作特定设备、从事检验检测工作以及评价结果和签署检验报告证书人员的能力^[12]。资格和职责描述至少应包括从事检验检测方面人员的专业知识和经验要求的内容。此外,对从事感官评定和物理性能检测的人员还需有身体素质要求,从事微生物检测的人员应具备微生物学知识和接受过相关专业培训。

2.4 设施和环境

1) 实验室应制定防止样品污染和对人员、环境造成危害及防止潜在有害生物的逃逸和造成污染的措施,将发生伤害和职业性疾病的风险降到最低,保护工作人员、外来人员免于受到某些已知或潜在危险的伤害。

2) 实验室应有足够的工作空间便于合理布局,有效分隔不相容的业务活动,将交叉污染的风险降到最低:①在时间或空间上有效隔离各种检测活动;②有效隔离以能够满足细胞、细菌和病毒实验室的工作要求;③应根据分子生物学实验室的要求设置实验区域,避免扩增区、样品处理区和试剂配制区等区域间的交叉污染^[13]。

3) 实验室应考虑有助于质量控制程序的实施

和保障工作人员、外来人员的安全及健康。应预留足够的无障碍安全工作区(必要时),其中包括大件设备周围的空间,以便于维修保养人员的工作。

4) 实验室应维持资源有效、可靠,对于在实验室固定场所以外的地方进行现场检验、检疫、取样时,应制定相似的规定^[14]。离开固定场所开展检验工作,需要经过实验室主管领导审核批准方可实施,至少应有2名具有相应检验资质人员开展检验工作。如果需携带实验室仪器设备,应进行申请和登记,确保设备安全和状态正常;外携仪器回实验室后,应对其进行性能确认,确保其状态正常。如现场检验中需要使用不属于本实验室的仪器设备,应确保所使用的仪器设备状态正常,并在计量有效期内,索取留存计量证书复印件,并与检验原始记录一同归档保存。检验人员应注意确认现场环境满足试验要求,检验工作应严格按照实验操作程序进行。

5) 实验室应建立适当的操作程序,用以规范检测、控制和记录环境条件。对防止交叉污染、生物消毒、灰尘、辐射、温度、湿度、供电、气溶胶等问题应予以重视,使其适应于相关的检验、检测、检疫工作^[15]:①不同的实验区域应有其各自专用清洁用具以防止交叉污染;②实验室应保证样品、菌株、毒株、细胞株、DNA和RNA提取物、PCR产物、阳性样品、试剂及试验用品在存放过程中不被污染,确保试验用品安全,并防止无关人员接触。

2.5 设备

1) 实验室对检测结果有影响的仪器的参数或关键量/值,应制定检定、校准计划,确保投入使用前进行检定、校准或核查,以证实其满足实验室相应的规范和标准要求。

2) 实验室应建立一套检测用设备使用、维护、存放、运输和安全处置的程序,应包括使用实验室固定场所以外的设备,确保在用设备功能正常并防止污染或性能退化。

3) 实验室应确保维修或维护过的脱离实验室直接控制的设备在重新使用之前,对其进行校准状态的核查,并确保其性能已达到要求。

4) 实验室应采取合理措施在设备投入使用、维修或报废之前,将其去除污染,在设备的去污染过程中,操作人员应注意防护。

5) 每台设备应以唯一性标签、标记或以其他方式进行区别。所有用于检验、检测、检疫的设备均应以标签、编码或其他标识方式来表明其检定或校准状态,还应包括上次检定(校准)日期,下次检定(校准)日期或检定(校准)有效期。

6) 应保持对检验、检测、检疫结果有重要影响的设备及其软件的记录,这些记录至少应包括以下内容^[15]:①设备及其软件的标识;②制造商的名称、类型识别和序列号或其他唯一性识别;③当前的位置(适当时);④对设备的核查记录是否符合规范的要求;⑤在投入使用前进行检查和(或)校准的状况,所有检定或校准报告和证书的日期、结果或校准报告和证书的复印件,下次检定或校准的预定日期;⑥设备的维护计划,以及进行的维护及性能确认记录。

7) 如果使用计算机或自动化检验设备进行收集、处理、记录、报告、存储或检索检验数据,实验室应保证:①计算机软件,包括仪器设备内置的软件,应有文件记录并适于实验室使用;②制定并实行相应程序,以随时保护资料的完整性和保密性;③应对计算机和自动化设备进行维护,以确保其正常运转,并提供相应的环境和操作条件;④应有措施保护监测设备,包括硬件和软件,防止无关或未经授权的人员进入、修改或破坏,避免发生致使监测结果失效的调整。

2.6 溯源性

1) 实验室应有对校准后设备确认是否符合检验、检测、检疫要求的规定,防止误用。

2) 实验室人员应能方便看到和了解所有设备的性能测试和校准报告或证书。

3) 测量不确定度概念不能直接用于定性检验结果,但应识别并证明个别的可变因素处于控制之中,实验室应意识到所进行的定性实验中出现假阳性和假阴性结果的概率^[16]。

4) 标准物质主要指检测实验室所用的参考病毒株、参考细菌株、各种阳性血清、阴性血清、标准抗原、标准规定的各种引物探针序列等。实验室应使用符合实验需要的标准物质。

5) 标准物质均应来自权威或认可部门,新分离的细菌、病毒株作为参考材料时,应经过充分验证,有足够证据表明其特征,并保存所有鉴定、验证记录。

6) 实验室应有安全处置、运输、储存和使用标准物质的程序,以防止标准物质的污染或损坏,确保其完整性和有效性^[15]。

2.7 质量控制

1) 实验室应制定质量控制计划并实施,以确保并证明检测过程受控以及检验检测结果的准确性和可靠性。质量控制计划要覆盖资质认定或认可范围内的全部检验检测技术和方法。内容(不限于此)包括:定期使用有证标准物质进行监控;参加能力验证或检验检测机构间比对;使用相同或不同方法进行重复检测;对留存样品进行再检测;一个样品不同特性量的结果的相关性;同一样品不同人员比对。另外,空白、实验室控制样品、加标等分析也属于质量控制方法^[17]。

2) 对日常的检验检测结果执行三级质量审查制度,保证检验检测数据的原始、客观、准确和可追溯。实验室应分析质量控制数据,当发现控制数据将要超出预先确定的判断依据时,应及时采取措施来纠正出现的问题,防止报出错误结果。

3) 定期参加由外部机构组织的能力验证是质量控制方式之一。制定年度能力验证计划,应考虑满足认可范围的技术能力,包括检测项目覆盖检测能力表范围;参加能力验证人员覆盖实验室所有检测人员;设备覆盖实验室所有涉及出具检测数据和结果的仪器^[18]。

4) 按计划逐步实施能力验证,如通过能力验证或者机构间比对发现某项检验检测结果不理想时,应系统地分析原因,采取适宜的纠正措施,并通过试验来验证其有效性。

2.8 生物安全注意事项

在体外诊断产品检验过程中,使用的试剂、辅材主要包括一些阳性致病菌和一些具有生物活性的人体/动物代谢物或血液,很多都具有生物危害物品,这些物品需要及时妥善处理,否则会对环境和人体造成伤害^[19];尤其需要注意的是,在实际操作中,检验人员要有强烈的自我防护意识,不能疏忽大意,避免出现对环境和操作人员造成危害的情况。

综上,由于各种体外诊断方法的检验原理差异较大,很难达成统一的管理要求,因此,应关注于体外诊断技术特点,结合实验室质量管理要素要求,对实验室进行精细化管理,既要覆盖全面,包

括检验检测工作的过程、场所、人员和仪器设备等,又要规定详细,可操作性强,同时符合本实验室实际工作情况,因地制宜,避免生搬硬套^[20]。

参考文献:

- [1] 谷威,潘峰,周飞.体外诊断试剂行业发展概述[J].中国药物评价,2012,(1):98-101.
- [2] 王琴,王婷楠.抗体检测技术在动物疫病防控中的应用[J].中国畜禽种业,2018,(4):43.
- [3] 邢菁华.当代体外诊断的技术特征与演化趋势[J].医学与哲学,2011,38(7B):94-97.
- [4] 章宏法,张敏红.医疗机构体外诊断试剂使用管理现状调查及思考[J].中国医疗设备,2010,(11):10-13.
- [5] 魏海燕,曾静,张伟,等.ELISA检测试剂盒在出入境检验检疫中的应用与质控[J].检验检疫学刊,2015,(4):55-57.
- [6] 王撒.药品检验过程中质量控制的必要性及措施探析[J].生物化工,2019,(3):153-154.
- [7] CNAS-CL01:2018《检测和校准实验室能力认可准则》.2018.
- [8] 沈雯.浅析如何开展实验室耗材管理工作[J].中外企业家,2013,(35):54-55.
- [9] 王清君,孙磊,刘峰,等.标准物质的发展和挑战与数字化新形式[J].中国药学杂志,2016,(18):1537-1544.
- [10] 董江.浅析如何做好实验室服务和供应品的采购[J].中国检验检测,2018,(3):49-50.
- [11] 徐延昭,李萌,马丽颖,等.药品检验机构物资管理平台的建立及研究初探[J].中国药事,2013,27(10):1059-1063.
- [12] 魏凤,袁志明,陈宗胜,等.中国生物安全实验室标准化管理体系的思考与建议[J].中国科学院院刊,2014,(3):309-314.
- [13] 支琴,郭金超.分子生物学实验室安全管理浅谈[J].实验室研究与探索,2017,(4):280-283.
- [14] 王志伟,毛东英,李锋.临床实验室辅助设备的校准研究[J].医疗卫生装备,2016,(10):103-105.
- [15] 王红梅.浅议实验室质量管理体系的持续改进[J].食品安全导刊,2018,(18):31-33.
- [16] 陈文祥.临床检验量值溯源与参考系统[J].中华检验医学杂志,2006,(1):17-19.
- [17] 刘红森,李艳玲.体外诊断试剂临床试验质量控制[J].中国新药与临床杂志,2018,(2):87-89.
- [18] 席静,张思群,刘静宇,等.论能力验证活动对实验室能力建设的作用和意义[J].中国卫生检验杂志,2011,(6):1576-1578.
- [19] 陆兵,李京京,程洪亮,等.我国生物安全实验室建设和管理现状[J].实验室研究与探索,2012,(1):192-196.
- [20] 于芳,毕欣,应华清.基层疾控机构实验室质量管理存在问题与应对举措[J].中国卫生质量管理,2014,21(1):105-106.

(收稿日期 2019年6月10日 编辑 郑丽娥)