

中图分类号: R969.1; R446

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)04-0059-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.013



两种方法用于抗癫痫药物血药浓度检测室内质量控制性能评价*

张惠兰^{1,2}, 赵婷^{1,2}, 冯杰^{1,2}, 王婷婷^{1,2}, 李红健^{1,2}, 于鲁海^{1,2,△}

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 评价两种方法用于医院抗癫痫药物血药浓度检测项目的室内质量控制水平。方法 收集2020年1月至2021年12月医院超高效液相色谱仪室内拉莫三嗪(LTG)、奥卡西平(OXC)和左乙拉西坦(LEV)血药浓度检测质量控制数据,应用Westgard标准决定图和6 σ 性能验证图分析各项性能可接受性。结果 Westgard标准决定图性能评价结果中,除LTG和LEV中浓度分析性能良好外,其余项目均为优秀。6 σ 性能验证图评价结果中,3个药物的9个质控浓度 σ 值差异较小,除OXC和LEV低浓度分析性能为临界,LTG高浓度为优秀外,其余项目均为良好;各项目的质量目标指数(QGI)均小于0.8,需预先改善仪器精密度。结论 两种性能评价方法均可精确评价抗癫痫药物血药浓度检测项目的室内质量控制水平,6 σ 性能验证图标准更严格,更能保证日常工作结果的准确性。

关键词:超高效液相色谱仪;抗癫痫药物;血药浓度;室内质量控制;Westgard标准决定图;6 σ 性能验证图

Performance Evaluation of Two Methods for Internal Quality Control of Plasma Concentration Detection of Antiepileptic Drugs

ZHANG Huilan^{1,2}, ZHAO Ting^{1,2}, FENG Jie^{1,2}, WANG Tingting^{1,2}, LI Hongjian^{1,2}, YU Luhai^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China 830001; 2. Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China 830001)

Abstract: Objective To evaluate the internal quality control (IQC) level of two methods used in the detection project of plasma concentration of antiepileptic drugs in the hospital. **Methods** The IQC data of ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) from January 2020 to December 2021 for lamotrigine (LTG), oxcarbazepine (OXC) and levetiracetam (LEV) plasma concentrations in the hospital were collected, and the acceptability of each project was analyzed by Westgard standard decision chart and 6 σ performance verification chart. **Results** Among the performance evaluation results of Westgard standard decision chart, except for the good analytical performance of the medium concentration of LTG and LEV, the other items were excellent. Among the evaluation results of 6 σ performance verification chart, the difference of the σ values of nine quality control concentrations of the three drugs was small. Except that the analytical performance of OXC and LEV at low concentrations was critical, and the high concentration of LTG was excellent, the other items were good. The quality goal index (QGI) of each item was less than 0.8, and the instrument precision needed to be improved in advance. **Conclusion** The two performance evaluation methods can accurately evaluate the IQC level of the test project of plasma concentration of antiepileptic drugs, and the standard of 6 σ performance verification chart is more strict, which can better ensure the accuracy of daily work results.

Key words: UPLC; antiepileptic drugs; plasma concentration; internal quality control; Westgard standard decision chart; 6 σ performance verification chart

室内质量控制(IQC)是实验室常规检测工作中精密度和准确性的依据和保证。Levey-Jennings(L-J)质控图、Westgard标准决定图和6 σ 性能验证图是实验室常规检测中用来监督IQC的工具^[1-4],目前多采用Westgard标准决定图对IQC数据进行评价,6 σ 质量管理尚未用于色谱法血药浓度检测项目。我院自2015年以来应用超高效液相色谱(UPLC)法检测多种抗癫痫药物的血药浓度,但发现该法受多种因素影响。故本研究应用Westgard标准决定图和6 σ 性能验证图分别对

2020年1月至2021年12月本实验室开展的3种抗癫痫药物UPLC法血药浓度检测项目进行分析评价,从而比较两种方法的评价性能,同时制订2022年本实验室检测项目质量水平的改进计划。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂

H-CLASS型超高效液相色谱仪(美国Waters公司);5430R型低温冷冻离心机(德国Eppendorf公司);FJY1002-UVF型超纯水机(青岛富勒姆科技有限公

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金[2016D01C097]。

第一作者:张惠兰,女,大学本科,主管药师,研究方向为药物分析与临床药学,(电子信箱)1172550615@qq.com。

△通信作者:于鲁海,男,硕士,主任药师,研究方向为医院药学与药物分析,(电子信箱)ylh0226@sohu.com。

司)。蛋白沉淀剂(上海雅培制药有限公司,成分为含硫酸锌的甲醇和乙二醇溶液,批号为310503);甲醇、乙腈为色谱纯;水为纯化水。

1.2 检测项目

收集本实验室2020年1月至2021年12月超高效液相色谱仪室内3个项目[左乙拉西坦(LEV)、奥卡西平(OXC)和拉莫三嗪(LTG)的血清药物浓度检测]质量控制结果,每个项目包含低、中、高3个浓度水平。

1.3 日间不精密度和不准确度偏倚(Bias)

质量控制变异系数(CV)为检测不精密度的验证指标。除去离群值后分别计算各项的累计CV即为该项目的日间不精密度。 $Bias$ 为相对偏倚,数据来自2020年至2021年本实验室室间质量评价累积均值(由于目前国内尚未有该项目的室间质评结果,故采用3个项目质控的理论值为室间质评结果)。 $Bias(\%) = (\text{累积均值} X - \text{标定值}) / \text{标定值} \times 100\%$ 。

1.4 检测系统的可接受性判断^[5]

允许总误差(TEa)的确定:参照《临床实验室室间质量评价要求》(GB/T 20470-2006)附录A项下的“各专业室间质量评价检测项目及可接受性能准则”中其他抗癫痫药物的可接受性能准则,将本实验室LTG、OXC、LEV的血清药物浓度检测项目的可接受范围规定为靶值 $\pm 20\%$ 。

Westgard标准决定图的绘制^[6-9]:以本实验室3个项目的 $Bias$ 和 CV 为坐标点,分别标记在Westgard标准决定图上,根据该点(即预期性能点)在图上的位置判断该项目的可接受性。纵坐标为允许不准确度,从0到 TEa ;横坐标为允许不精密度,从0到 $1/2 TEa$ 。图中连接(0, TEa)点和($1/2 TEa$, 0)点的直线是 $Bias + 2 CV$ 线,连接(0, TEa)点和($1/3 TEa$, 0)点的直线是 $Bias + 3 CV$ 线,连接(0, TEa)点和($1/4 TEa$, 0)点的直线是 $Bias + 4 CV$ 线。3条线将图分成4个区,若操作点坐落在不符合要求性能区,表示该方法总误差水平已超出 TEa ,方法性能为不可接受;若坐落在临界性能区,表示方法的总误差小于 $Bias + 2 CV$ 水平,方法性能为临界水平;若坐落在良好性能区,表示方法的总误差小于 $Bias + 3 CV$ 水平,方法性能为良好;若坐落在优秀性能区,表示方法的总误差小于 $Bias + 4 CV$ 水平,方法性能为优秀。

σ 水平值计算及检测性能水平评估:根据公式 $\sigma = (TEa - |Bias|) / CV$,分别计算LEV、OXC、LTG血清药物浓度的 σ 水平,并分析 σ 水平构成比。 σ 水平体现出错误概率, σ 水平值越大表明检测性能越好。 σ 水平检测质量标准^[5], $\sigma > 6$ 表示世界一流, $5 \leq \sigma < 6$ 表示优秀, $4 \leq \sigma < 5$ 表示良好, $3 \leq \sigma < 4$ 表示临界, $2 \leq \sigma < 3$ 表示较差, $\sigma < 3$ 时应立即改进; $\sigma < 2$ 表示不可接受。

6 σ 性能验证图的绘制:使用检验医学信息网提供的“标准化西格玛性能验证图及自动选择质控程序”绘制标准化 σ 性能验证图。根据该图给出的信息和评价结果,选择合适的质控规则及质控个数^[10]。斜线划分区域从右上到左下分别表示“不可接受”“较差”“临界”“良好”“优秀”和“世界一流”。

根据公式,质量目标指数($QGI = Bias / (1.5 \times CV)$),计算 σ 水平未达到6 σ 水平的各检测项目的 QGI ,分析3个项目 σ 水平差异的原因,为质量改进提供参考。 QGI 判断标准, $QGI < 0.8$ 提示需优先改进精密度; $QGI > 1.2$ 提示需优先改进准确度; QGI 为0.8~1.2提示精密度和准确度均需改进^[11]。

2 结果

2.1 精密度评价

检测分析中精密度存在小于 $1/2 TEa$ 、 $1/3 TEa$ 、 $1/4 TEa$ 的不同要求,通用要求是小于 $1/2 TEa$,但该情况下的质控规则常较难取得准确的误差检出率,同时考虑到检测成本及收益,最好小于 $1/4 TEa$ 。

2020年度3个检测项目(9个质控浓度)的性能评价结果显示,所有项目的 CV 均小于 $1/2 TEa$;LTG的中浓度、OXC的低、中、高浓度及LEV的低、中浓度的日间 CV 小于 $1/3 TEa$;其余项目均小于 $1/4 TEa$ (表1)。2021年度结果显示,所有项目的 CV 均小于 $1/2 TEa$ (表2);除LEV低浓度的 CV 小于 $1/3 TEa$,其余项目的 CV 均小于 $1/4 TEa$,说明本实验室的UPLC法检测精密度较好。

2.2 准确度评价

所有项目的实际检测结果与靶值的 $Bias\%$ 均小于 $1/2 TEa$,说明色谱仪准确度较好。

2.3 两种评价方法对色谱仪的可接受性评价

Westgard标准决定图:2020年3个检测项目的性能评价结果中,除LTG的低浓度和高浓度分析性能为优秀外,其余项目均为良好。详见表1和图1。

6 σ 性能验证图:2020年3个检测项目的性能评价结果显示,9个质控浓度的 σ 值水平差异较小,均值分别为3.56,3.29,4.36。各项目的检测性能均未达到6 σ 水平。 $4 \leq \sigma < 5$ 的项目有2项,占22.22%; $3 \leq \sigma < 4$ 的项目有7项,占77.78%。除LTG的低浓度分析性能为良好外,其余检测项目均为临界。详见表1和图2。

2.4 两种性能评价方法改进措施

2020年,Westgard标准决定图和6 σ 性能验证图对色谱仪的可接受性评价结果中 $QGI < 0.8$,均需优先改进仪器精密度。因此,本实验室工作人员对实验室的超高效液相色谱仪采取了全面保养、校准及重新培训操作人员等措施,同时将3个项目精密度的 RSD 标准在实

表 1 2020 年度 3 个检测项目的性能评价结果
Tab.1 The performance evaluation results of the three test items in 2020

项目	质控水平	Westgard 标准决定图				6 σ 性能验证图				质控规则
		Bias(%)	CV(%)	TEa(%)	Westgard 性能评价	σ 值	6 σ 性能评价	QGI	优先改进	
LEV	低	1.70	5.23	20	良好	3.50	临界	0.22	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
血清药物浓度	中	1.82	5.33	20	良好	3.41	临界	0.19	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
	高	2.47	4.52	20	良好	3.88	临界	0.36	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
	低	0.20	6.05	20	良好	3.27	临界	0.02	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
OXC	低	0.20	6.05	20	良好	3.27	临界	0.02	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
血清药物浓度	中	1.89	5.26	20	良好	3.44	临界	0.24	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
	高	2.88	5.23	20	良好	3.27	临界	0.37	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
	低	1.52	4.27	20	优秀	4.33	良好	0.24	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
LTG	中	0.69	5.29	20	良好	3.65	临界	0.09	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
	高	2.19	4.06	20	优秀	4.38	临界	0.36	精密度	$1_{3s}, 2_{4s}, R_{4s}, 1_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
	低									

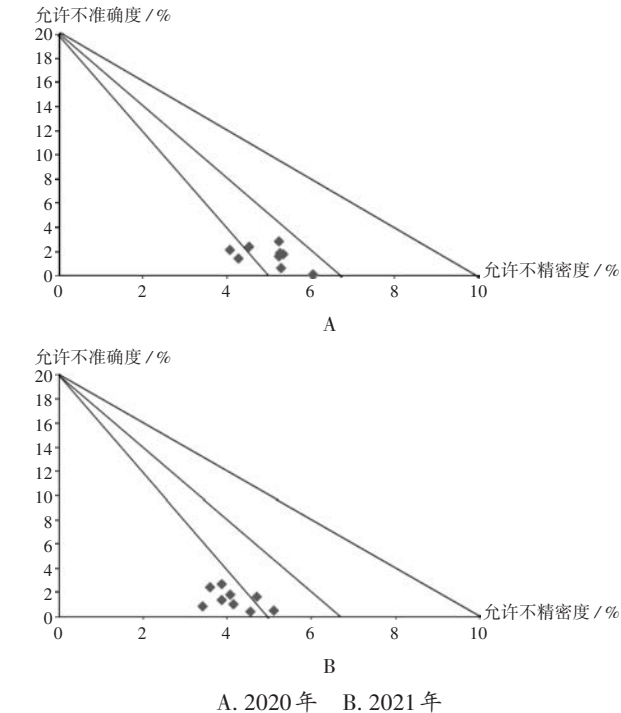


图 1 Westgard 标准决定图
A. In 2020 B. In 2021

Fig.1 Westgard standard decision charts

际检测过程中增加 5%。

2.5 改进后两种方法性能评价结果

评价改进仪器精密度后 2021 年各项目的质量性能结果显示, Westgard 标准决定图, 2021 年 3 个检测项目的性能评价结果中, 除 LEV 的中浓度和 LTG 的中浓度分析性能为良好外, 其余项目均为优秀。9 个质控浓度的 σ 值水平差异较小, 均值分别为 4.22, 4.06, 4.17, 各项目的性能仍均未达到 6 σ 水平, $5 \leq \sigma < 6$ 的项目有 1 项 (11.11%); $4 \leq \sigma < 5$ 的项目有 6 项 (66.67%); $3 \leq \sigma < 4$ 的项目有 2 项 (22.22%)。除 LEV 的低浓度和 OXC 的低浓度分析性能为临界, LTG 的高浓度为优秀外, 其余项目均为良好; LEV 的中浓度和高浓度, OXC

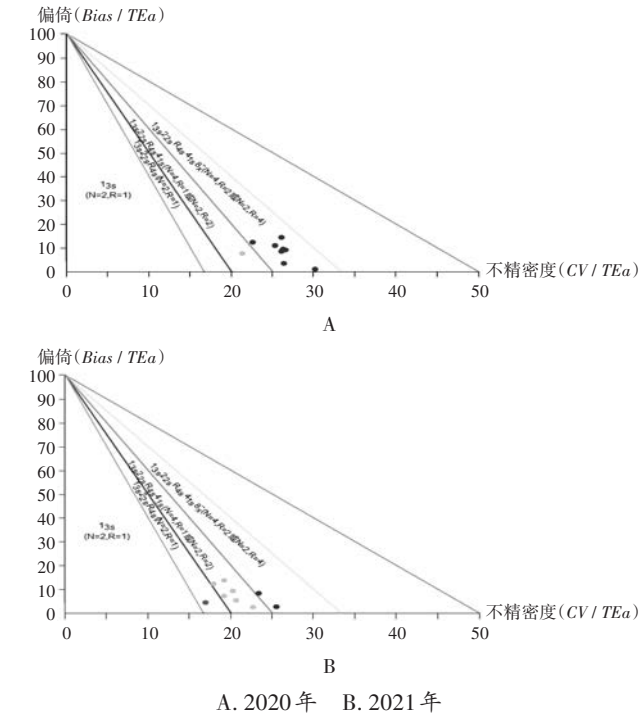


图 2 6 σ 性能验证图
A. In 2020 B. In 2021

Fig.2 6 σ performance verification charts

的中浓度和高浓度以及 LTG 的中浓度和高浓度的精密度均出现了明显提高。详见图 1、图 2 及表 2。各项目的 QGI < 0.8, 仪器精密度 / 方法精密度均需预先进行仪器精密度改进。QGI 结果表明, 改善仪器的精密度仍为本实验室在 2022 年质量控制工作中的首要任务。

2.6 两种性能评价方法比较

比较 2 种评价方法结果发现, Westgard 标准决定图和 6 σ 性能验证图均可简单精确地评价色谱仪, 而后者质量标准更严格, 更能保证日常工作结果的准确性, 有助于提高抗癫痫药物血药浓度监测项目的质量水平。

3 讨论

为满足快速检测需求, 目前临床多采用全自动生

表 2 2021 年度 3 个检测项目的性能评价结果
Tab. 2 The performance evaluation results of the three test items in 2021

项目	质控水平	Westgard 标准决定图				6 σ 性能验证图				质控规则
		Bias(%)	CV(%)	TEa(%)	Westgard 性能评价	σ 值	6 σ 性能评价	QGI	优先改进	
LEV	低	0.53	5.10	20	优秀	3.82	临界	0.07	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
血清药物浓度	中	1.86	4.06	20	良好	4.47	良好	0.31	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
	高	1.43	3.85	20	优秀	4.82	良好	0.25	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
OXC	低	1.66	4.68	20	优秀	3.92	临界	0.06	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}, 8_x$ (N=4, R=2 或 N=2, R=4)
血清药物浓度	中	2.75	3.84	20	优秀	4.49	良好	0.48	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
	高	2.46	3.58	20	优秀	4.90	良好	0.46	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
LTG	低	1.06	4.14	20	优秀	4.57	良好	0.24	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
血清药物浓度	中	0.50	4.54	20	良好	4.30	良好	0.07	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}, 4_{1s}$ (N=4, R=1 或 N=2, R=2)
	高	0.88	3.39	20	优秀	5.64	优秀	0.17	精密度	$1_{3s}, 2_{3s}, R_{4s}$ (N=2, R=1)

化分析仪对抗癫痫药物的血药浓度进行检测,随着新型抗癫痫药物(如LEV,OXC,LTG)的诞生,但其相应的血清药物浓度测定试剂盒却未出现,故只能采取色谱法进行检测。医院临床相关检测项目结果的精密度和准确度关系到患者用药的疗效和安全性。因此,实验室血清药物浓度检测项目的质量控制是保证其临床检验质量的关键。

目前国内大部分体内药物分析方法均根据药典、国家标准或指南对色谱仪的精密度和准确度等性能进行评估,无法评价其整体性能。目前临床实验室质控评价方法主要有 Shewhart 控制图、L-J 质控图、Westgard 多规则控制图和 6 σ 性能验证图等,这些评价方法可准确直观地对检测系统性能进行评价。2002 年原卫生部临床检验中心首次将 6 σ 质量管理用于临床实验室^[12-13],该方法客观准确地评估验证并直观反映了检测项目质量控制数据的波动情况。

对于临床实验室选择室内质控方案是否恰当,检测方法不精密度和偏倚是否需改进,以及其质量性能能否达到实验室规定的质量目标,均为临床检测相关质量管理的重要内容^[9]。2021 年对本实验室的超高效液相色谱仪采取了全面保养、校准及重新培训操作人员等措施,将 3 个项目精密度的 RSD 在实际检测过程中增加了 5%。本实验室于 2021 年底对各项目的质量性能进行再次评价后发现,1) Westgard 标准决定图评价显示 2020 年除 LTG 的低浓度和高浓度分析性能为优秀外,其余项目均为良好;改进后 2021 年度 3 个检测项目的性能评价结果中,除 LEV 的中浓度和 LTG 的中浓度分析性能为良好外,其余项目均为优秀。2) 6 σ 性能验证图评价显示 2021 年与 2020 年相比,LEV 的中浓度和高浓度,OXC 的中浓度和高浓度及 LTG 的中浓度和高浓度的不精密度均明显降低;除 LEV 的低浓度和 OXC 的低浓度分析性能为临界,LTG 的高浓度为优秀外,其余项目均为良好。3) Westgard 标准决定图和 6 σ 性能验证图

均可简单、准确地评价色谱仪,而 6 σ 质量标准更严格,更能保证日常工作结果的准确性。

6 σ 质量管理体系可对检测项目的分析性能进行较客观的评价,根据各检测项目的 QGI 结果可分析各 σ 水平差异的原因,并为质量改进提供方案。如仪器的维护和保养,试剂的批间差异和保存,质控品的保存和复溶,质控规则的设定及人员培训等,并对该检测项目的分析性能定期进行评估,以达到持续改进的目的。本研究结果也显示,6 σ 质量管理体系不仅提高了色谱法血清药物浓度检测项目的检验质量水平,也减少了因室内质控规则繁多而造成的资源浪费。但 6 σ 质量管理体系用于基层临床实验室的时间尚短,对其了解不够,且无相关专业软件,临床实验室难以获得检测项目的 Bias% 值,并且参加本研究的实验室及试验项目较少。因此,在今后的研究中,本实验室希望能应用 6 σ 质量管理体系评价更多的相关实验室及检测项目,使该项目的检测水平更加完善,并达到持续改进的目的,以保证临床常规检测的准确性,更有助于提高抗癫痫药物血药浓度监测项目的质量水平。

参考文献

[1] 陆明清,卢丹华. 血液分析仪使用现状分析和质量控制措施[J]. 实用医技杂志,2008,28(25):143-144.
[2] 黄国清,李如凯,周美容. Westgard 质控选择表格在临床生化检验室内质控的应用[J]. 重庆医学,2010,39(7):870-873.
[3] 刘巧玲. 新鲜血比对法在血液分析仪室内质量控制中的应用研究[J]. 基层医学论坛,2016,7(14):1112-1115.
[4] 赵海建,张传宝,周伟燕,等. 应用六西格玛管理方法评价脂类检验项目质量水平[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(4):311-314.
[5] 申子瑜,王治国. 临床实验室室内质量评价要求[J]. 医学检验与临床,2007,30(2):215-218.
[6] 伍众文,车玉传,黄金印,等. 标准化 6 σ 方法性能决定图制作及在临床生化检验质量管理中的应用[J]. 检验医学与临床,2010,7(5):387-389.