

中图分类号: R446.11⁺2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0081-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.020



尿素测定试剂盒国家监督抽检质量分析*

高飞¹, 黄杰¹, 孙楠¹, 兰华林^{2△}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 重庆医疗器械质量检验中心, 重庆 400714)

摘要:目的 评估现阶段临床用尿素测定试剂盒的质量。方法 国家监督抽检中,依据注册产品标准或技术要求,对我国19个省(自治区、直辖市)尿素测定试剂盒的准确度、精密度和试剂空白吸光度进行法定检验并观察其贯彻标准(以下简称贯标)符合情况,依据行业标准并利用国家标准品对产品的准确度进行探索研究。结果 共抽检43批有效期内的尿素测定试剂盒。法定检验结果,有效检验中的试剂空白吸光度、准确度和精密度的检测结果符合率均为100%。贯标结果,试剂空白吸光度、准确度和精密度的贯标符合率分别为97.67%,93.02%,100.00%。探索研究结果,准确度相对偏差在 $\pm 15\%$ 和 $\pm 5\%$ 范围内的产品分别占85.71%,66.67%。结论 我国临床用尿素测试剂盒存在贯标不严格、审评尺度不一致的情况。建议各生产企业尽量参照国家标准、行业标准,在注册检验或出厂检验中,统一使用国家标准品。

关键词: 尿素测定试剂盒;国家监督抽检;行业标准;国家标准品;医疗器械

Quality Analysis of National Supervision and Sampling Inspection of Urea Detection Kits

GAO Fei¹, HUANG Jie¹, SUN Nan¹, LAN Hualin²

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 100050; 2. Chongqing Centre for Medical Devices Control, Chongqing, China 400714)

Abstract: **Objective** To evaluate the quality of the urea test kit for clinical use at the present stage. **Methods** During the national supervision and sampling test, the accuracy, precision and reagent blank absorbance of the urea test kit in 19 provinces (autonomous regions, municipalities directly under the Central Government) of China were legally tested according to the registered product standards or technical requirements, the standard implementation compliance was observed, and the exploratory research on the accuracy of the products were conducted according to the industry standards and the national standards. **Results** A total of 43 batches of urea test kits within the validity period were sampled and inspected. The legal test results showed that the compliance

*基金项目:国家药品监督管理局国家医疗器械抽检工作[2018-2]。

第一作者:高飞,男,博士,副研究员,研究方向为诊断学,(电话)010-67095597(电子信箱)2287264223@qq.com。

△通信作者:兰华林,男,硕士,工程师,研究方向为医学检验,(电话)010-88330660(电子信箱)245176996@qq.com。

- 同胆红素含量及比例的初步探究[J]. 中国药理学杂志,2017,52(11):971-977.
- [4] 张梦轩,张轶华,张越,等. HPLC法测定4种感冒药制剂中人工牛黄或体外培育牛黄中的胆红素[J]. 中成药,2017,39(9):1960-1963.
- [5] 张轶华,姜建国,孙婷,等. 小儿氨酚黄那敏颗粒中人工牛黄和体外培育牛黄的研究[J]. 中成药,2015,37(2):329-331.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:480-483.
- [7] 姬胜利,张天民. 不同工艺胆红素异构体的测定及抗氧化性[J]. 山东医科大学学报,1992,30(4):335-339.
- [8] 王鑫,李俊松,狄留庆,等. HPLC法测定六神丸中游离胆红素及总胆红素含量[J]. 现代中药研究与实践,2020,34(2):60-64.
- [9] 柳温曦,程显隆,郭晓晗,等. 牛黄及代用品化学成分、质量控制方法的研究进展[J]. 中国药理学杂志,2019,54(8):597-602.
- [10] 陈铭,陈建华,刘文倩,等. 不同种类牛黄投料的牛黄解毒片中胆红素的研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(4):901-903.
- [11] 王利娜,夏晶,曹帅,等. UV-VIS与HPLC对牛黄类药材中胆红素含量的测定方法及影响因素分析[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(1):70-74.
- [12] 张颖,宋志钊,刘元. 高效液相色谱法测定“天竺癩康宁胶囊”中胆红素的含量[J]. 安徽医药,2016,20(6):1087-1089.
- [13] 罗亚玲,周娟,齐景梁. 基于高效液相色谱法的牛黄解毒制剂中胆红素含量测定[J]. 成都大学学报(自然科学版),2017,36(1):18-20.
- [14] 邹秦文,石岩,刘薇,等. 牛黄类药材各类成分定量检测方法研究概况[J]. 药物分析杂志,2015,35(1):8-15.
- [15] 周雪红,李志浩,李鹏. HPLC法测定西黄胶囊中胆红素的含量[J]. 中医药导报,2015,21(21):28-30.
- [16] 刘淑,徐晨霞,孟亚飞,等. 牛黄降压胶囊中体外培育牛黄的替代使用研究[J]. 现代药物与临床,2020,35(8):1544-1547.

(收稿日期:2022-05-12;修回日期:2022-09-26)

rate of blank absorbance, accuracy and precision of the reagent in the effective test of the kit was 100%. The standard implementation results showed that the standard implementation compliance rates of blank absorbance, accuracy and precision of the reagent were 97.67%, 93.02% and 100.00%, respectively. The results of the exploratory research showed that the products with relative deviation of accuracy within the range of $\pm 15\%$ and $\pm 5\%$ accounted for 85.71% and 66.67%, respectively. **Conclusion** It is found that the urea test kits for clinical use in China are lax in the implementation of industry standards, and the evaluation standards are inconsistent. It is recommended that all manufacturers should refer to national standards and industry standards as much as possible, and use national standards uniformly in registration inspection or delivery inspection.

Key words: urea detection kit; national supervision and sampling inspection; industry standards; national standards; medical devices

尿素是人体内蛋白质的代谢分解产物^[1],是客观反映肾小球滤过率的常规检测指标,用于临床评估肾功能损伤^[2]。尿素测定值偏高常见于急性肾炎^[3]、急性肾损伤^[4-5]、慢性肾盂肾炎^[6-7]等的临床病变,偏低常见于急性肝萎缩、肝硬化和低蛋白饮食^[8]等情况。目前临床主要采用紫外-可见分光光度法检测人血清、血浆或尿液中尿素含量,辅助诊断疑似疾病^[9]。但部分尿素测定试剂盒因生产工艺缺陷、研发体系不完善、原材料来源问题等因素导致产品性能较差。此外,国内大部分生产企业尚未形成产品质量溯源体系,仅以临床比对结果与国外产品相符为标准,在标准品和临床溯源方面欠深入研究,可能导致临床检验结果不准确或实验室间结果互换性较差,从而影响临床的诊断、治疗及患者的预后^[10]。目前,绝大部分企业严格执行了《尿素测定试剂盒(酶偶联监测法)》行业标准^[11],其中一些企业的产品性能指标高于行业标准,但也有产品质量欠佳。为强化医疗器械监管,维护市场秩序,促进体外诊断试剂行业的长足发展,确保产品安全有效和质量可控,国家药品监督管理局组织了本次抽检,笔者作为抽检队伍的一员,现将此次抽检情况总结如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

7180型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司); UPS-B6K型纯水仪(北京天创尚邦仪器设备有限公司); 移液器(德国Eppendorf公司,规格为5~1 000 μL)。

1.2 试剂

尿素、尿酸和总蛋白复合冰冻人血清标准品[中国食品药品检定研究院,批号为360012-201601,浓度(5.68 ± 0.17) mmol/L]; 尿素测定试剂盒[抽取来自北京、上海、天津、河北、江苏、江西、四川、贵州、山东、安徽、湖南、浙江、吉林、辽宁、广西、福建、河南、湖北、广东的有效样本43批次,其中国产38批次、进口5批次,样品均配套质控品或抽样时企业提供的工作校准品或主校准品]。

2 方法与结果

2.1 有效样本分布统计

检索国家药品监督管理局官网,通过关键词查询

尿素测定试剂盒相关产品资料及数据,统计分析抽检样本的产品注册证区域分布和业态分布。目前该产品国内生产企业70家,进口生产企业5家。43批次有效抽样样本中,生产企业30批次,使用单位12批次,经营环节1批次;涉及39个注册证。国内产品注册证区域分布见图1,抽检样本产品注册证业态分布见图2。

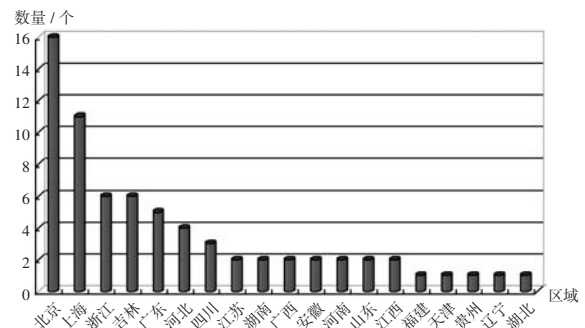


图1 国内产品注册证区域分布

Fig. 1 Regional distribution of domestic product registration certificates

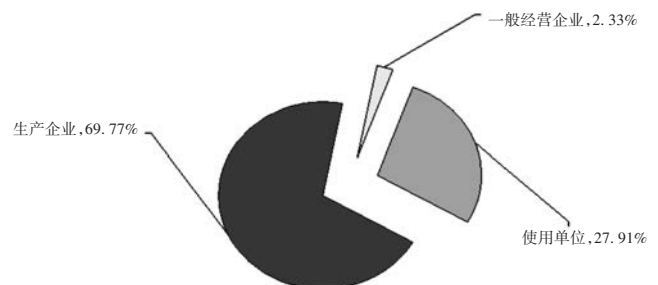


图2 抽检样本产品注册证业态分布

Fig. 2 Distribution of business types of sample product registration certificates

2.2 法定检验

本次检验项目选择了试剂空白吸光度、准确度和精密度3个关键性能指标,项目及规则信息详见表1。综合判定规则需依据以下几点:1)表中任意项判定不合格,本次抽检综合结论即为不合格。2)样本在正常检验过程中不能正常使用,本次抽检综合结论即为不合格。3)样本若为封闭试剂(专机专用),由企业负责仪器安装、调试,保证仪器正常使用并出具加盖企业公章的证明。若正常检验过程中专用仪器不能正常使用,本次抽检综合结论即为不合格。4)适用的检验项目以注册产

表1 检验项目及规则信息

Tab.1 Testing items and rules information

项目	依据	判定规则	原理
试剂空白吸光度	注册产品标准/产品技术要求/YYT 1201—2013 尿素测定试剂盒(酶偶联检测法)	在规定波长下,尿素测定试剂盒的空白吸光度应不小于规定值	一定概率下,由给定测量程序测量空白样本可能得到的最高测量值
准确度	注册产品标准/产品技术要求/YYT 1201—2013 尿素测定试剂盒(酶偶联检测法)/尿素、尿酸和总蛋白复合冰冻人血清国家标准准品 360012—201601	使用具有溯源性的标准品进行测试,实测值与标示值的相对偏差应在规定范围内	测得量值与被测量的真量值间的一致程度。本指标用于评价产品测量结果的可信性
精密度	注册产品标准/产品技术要求/YYT 1201—2013 尿素测定试剂盒(酶偶联检测法)	精密度变异系数应不大于规定值	在一组测量条件下的测量内容包括相同的测量程序、操作者、测量系统、操作条件和地点,且在短时间内对同一或相似被测对象重复测量,评价产品均一性

品标准/产品技术要求中的规定为判定依据。5)所列检验项目中涉及推荐性要求的不包含在本检验方案中。

试剂空白吸光度:该检测项目有效样本数为42批次(1批次产品技术要求未规定该性能指标)。其反应为降反应,应不小于1.0,结果均符合,其中空白吸光度不小于1.5的有36批次(85.71%),不小于2.0的有4批次(9.52%)。详见图3。

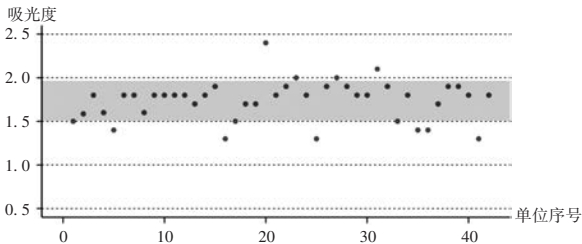


图3 试剂空白吸光度检测结果分布

Fig.3 Results of the blank absorbance test

准确度:该检测项目有效样本数为41批次(1批次产品技术要求未规定该性能指标,1批次为已检测样本)。本次抽样产品准确度评价方法有以下4种。1)相对偏差,要求不大于 $\pm 15.0\%$,该类样本共37批,检测结果符合率100%(其中相对偏差值不大于 $\pm 5.0\%$ 的产品有30批次,占比81.08%);2)回收率,要求应为90%~110%,该类样本共1批次,符合率100.00%;3)相关系数 r ,要求应不小于0.990 0,该类样本共1批,符合率100.00%;4)测定值应在质控品值范围内,该类样本共2批次,符合率为100.00%。详见图4。

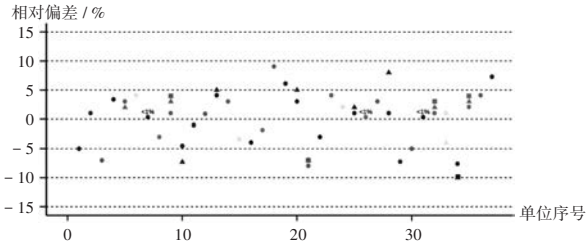


图4 37批次样本准确度检测结果分布

Fig.4 Results of the accuracy test of 37 batches of samples

精密度:该检验项目有效样本数为43批次。要求精密度变异系数(CV)应不大于5.0%,符合率100.00%;其中CV不大于1.0%的样本为31批次(72.09%)。详见图5。

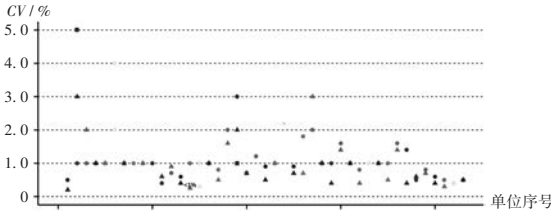


图5 43批次样本精密度检测结果分布

Fig.5 Results of the precision test of 43 batches of samples

2.3 贯彻标准(简称贯标)结果统计

统计企业产品技术要求是否严格执行行业标准或高于行业标准,若某性能指标参数低于行业标准或某一项性能指标或检验方法出错等,均属于贯标不符合。结果显示,试剂空白吸光度、准确度和精密度项目贯标符合率分别为97.67%,93.02%,100.00%。本次抽检产品的说明书和标签均基本符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的规定,贯标符合率为100.00%。

2.4 探索研究

因抽检产品性能指标差异较大,本次探索研究依据行业标准,采用尿素、尿酸和总蛋白复合冰冻人血清国家标准品对各样本准确度进行评价^[12-13]。结果显示,42批次抽检样本中,有36批次(85.71%)的相对偏差在 $\pm 15.0\%$ 范围内;有28批次(66.67%)相对偏差在 $\pm 5.0\%$ 范围内。详见图6。

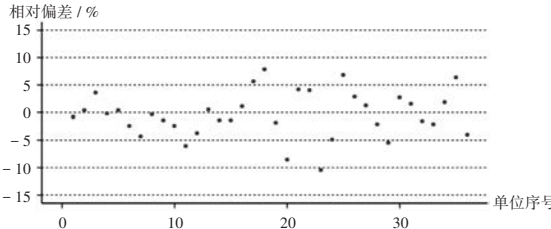


图6 合格样本探索研究结果分布

Fig.6 Results of the exploration research on qualified samples

3 讨论

本次国家抽检产品尿素测定试剂盒临床应用广泛,抽样难度小,样品覆盖率高,业态分布广,能较好地反映现阶段该产品的质量情况。法定检验项目为试剂空白吸光度、准确度和精密度,依据各企业产品注册标准或产品技术要求进行判断。在法定检验基础上,进行了贯标统计分析和探索研究,对检测结果进行统计分析,发现以下问题。

性能指标和试验方法不统一:本产品存在行业标准及国家标准品。在技术指标和试验方法上均能较好地对照,生产企业可根据自身产品特点制订相应的性能指标,但不得低于国家标准和行业标准要求。同时企业应动态跟踪行业标准和产品技术审查指导原则的制修订情况,实时调整本企业产品注册标准或产品技术要求。《体外诊断试剂注册与备案管理办法》(国家市场监督管理总局令第48号)第三十四条规定,“对于有适用国家标准品的,应当使用国家标准品对试剂进行检验”。中国食品药品检定研究院负责组织国家标准品的制备和标定工作,根据部门规章要求,本产品具有国家标准品,生产企业应根据要求选择国家标准品来评价产品的准确度,而不建议利用相关系数和质控品来评估。

产品贯标情况有待进一步完善:本次抽检的有效样品中,有1批样品未按规定试剂空白吸光度性能指标,有1批样品未按规定准确度性能指标,此两指标均为产品质量的关键性能指标。若检验结果不合格,将导致临床结果偏差较大,从而误导临床诊断。

生产企业临床溯源体系建设需加强:通过探索研究结果分析发现,利用国家标准品评价各生产企业的产品,其准确度达标率仅为85.71%,远低于临床生化产品质量的平均水平,也提示各企业产品检测结果的互换性差。在生产企业的注册产品标准和产品技术要求中还存在用商业校准品和商业质控品代替有证参考物质的规定。

结合本次国家抽检情况分析,为提高我国临床用尿素检测试剂盒质量,更好地服务临床检验^[14],建议从以下几个方面加强监督管理:1)强化企业主体责任,须随时动态跟踪国家标准、行业标准和产品技术审查指导原则的更新情况,并根据变更后的标准及时修订产品执行标准。2)企业在进行注册检验或出厂检验时,建议采用国家标准品来评价、控制试剂质量。国家标准品溯源链可查,标示值的不确定度合理,大多经过参考方法或多种方法验证或多个参考实验室协作赋值,其溯

源性好,评价产品质量科学合理,互换性较好^[15]。3)加强体外诊断试剂监督检查力度,可将国家抽检和省级抽检作为常规性监督管理手段,对可能出现的风险进行预判,加大抽检产品不合格企业的处罚力度,加强临时飞行检查频次,倒逼企业加大研发投入,提升产品质量。

参考文献

- [1] 郑锐龙. 可穿戴透析设备尿素去除技术进展[J]. 中国血液净化, 2022, 21(5): 361 - 364.
- [2] VAN GELDER MK, JONG JAW, FOLKERTSMA L, et al. Urea removal strategies for dialysate regeneration in a wearable artificial kidney[J]. Biomaterials, 2020, 234: 119735.
- [3] GAO YH, JIA J, LIU XN, et al. Trimester - Specific Reference Intervals of Serum Urea, Creatinine, and Uric Acid Among Healthy Pregnant Women in Zhengzhou, China[J]. Laboratory Medicine, 2021, 52(3): 267 - 272.
- [4] KLEIN SJ, BRANDTNER AK, LEHNER GF, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta - analysis [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(3): 323 - 336.
- [5] CHEN X, WANG X, HONORE PM, et al. Renal failure in critically ill patients, beware of applying (central venous) pressure on the kidney[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 91.
- [6] 张知胜. 这些指标能确诊慢性肾病 [J]. 食品与健康, 2022, 34(6): 34 - 35.
- [7] 黄辉权. PCT、SCr、BUN 与脓毒症合并急性肾损伤患者的关系[J]. 医学临床研究, 2020, 37(1): 111 - 113.
- [8] 张蜜蜜, 赵 艳, 朱英莉. 个体化低蛋白饮食干预对慢性肾脏病患者肾功能的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(4): 384 - 391.
- [9] 李雪文, 王艺婷, 何 冰, 等. 基于健康体检人群检验大数据建立血清尿素、肌酐参考区间[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(10): 795 - 797.
- [10] 游延军, 陈 蕊, 蒲小聪, 等. 钙测定试剂盒国家监督抽检质量分析[J]. 中国药业, 2018, 27(20): 87 - 90.
- [11] YY/T 1201 - 2013, 尿素测定试剂盒(酶偶联监测法)[S].
- [12] 张诗诗, 王 薇, 赵海建, 等. 临床化学检验中精密度、正确度、总误差和测量不确定度的讨论[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(9): 641 - 643.
- [13] 高 飞, 胡泽斌, 孙 楠, 等. 尿素测定试剂盒质量分析探索[J]. 中国医药生物技术, 2021, 16(6): 553 - 555.
- [14] 李 彬, 李晓霞, 刘春莉, 等. 体外诊断试剂监管分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 138 - 139.
- [15] 马忠明, 杨 波. 我国体外诊断试剂监管现状、面临的新形势及其思考[J]. 中国食品药品监管, 2022(6): 4 - 9.

(收稿日期: 2022 - 06 - 10; 修回日期: 2022 - 09 - 27)