

应用多种检测方法对他克莫司治疗药物室内监测质量的评估

王翠蓉, 张 园*

(南京医科大学第二附属医院 药学部, 南京 210011)

摘要: **目的** 应用多种方法分析和评价他克莫司血药浓度室内质控结果, 提高治疗药物监测质量。 **方法** 统计分析 2023 年他克莫司血药浓度室内质控数据, 采用 Westgard 多规则理论联合 Levey-Jennings 质控图及 Z- 分数质控图进行室内质量控制评价, 同时应用 Westgard 方法性能决定图和标准化西格玛性能验证图评估该检测项目性能水平。

结果 Levey-Jennings 质控图、Z- 分数质控图结果均提示他克莫司低、中、高浓度室内质控结果在控; Westgard 方法性能决定图和标准化西格玛性能验证图均提示该检测项目性能评价优秀。 **结论** 合理运用方法评价质控对提高常规检测的准确性和可靠性具有重要意义。

关键词: 他克莫司; 质量控制; 治疗药物监测

0 引言

他克莫司作为一种强力免疫抑制剂, 广泛应用于预防器官移植术后的排异反应和治疗某些自身免疫性疾病^[1]。他克莫司治疗指数窄, 个体间药动学差异明显, 药物暴露影响因素多, 药物相互作用广泛, 因此定期对其进行治疗药物监测 (Therapeutic drug monitoring, TDM) 有助于降低不良反应和提高疗效^[2-3]。TDM 监测结果的准确性直接影响个体化用药方案的选择和调整, 而严格规范的 TDM 质量控制体系有利于提高监测结果的准确性和可靠性^[4]。Westgard 多规则理论体系作为室内质量控制评价工具, 具有提高误差检出能力, 降低假失控率, 结合质控图直观易懂等优势, 目前在 TDM 领域日益受到关注和认可。而应用 Westgard 方法性能决定图和标准化西格玛性能验证图不仅可以提高实验室的检测性能, 还为质控策略的制定和实施提供有力支持。本研究通过对我院 2023 年他克莫司随行质控数据统计分析, 应用 Westgard 多规则理论结合 Levey-Jennings 质控图及 Z- 分数质控图进行室内质控评价, 同时应用 Westgard 方法性能决定图和标准化西格玛性能验证图评价该检测项目的分析性能, 以期完善我院他克莫司 TDM 的室内质量控制评价体系, 提高常规检测的精密性和准确性, 为临床精准用药提供更真实有效的数据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

ARCHITECT i1000SR 全自动免疫分析仪(美国雅培公司); 涡旋混合器(上海沪西分析仪器厂); Heraeus Pico 17 型高速离心机(美国赛默飞公司); 他克莫司测定试剂盒, 样本萃取液, 全血免疫抑制剂质控品均为美国雅培公司产品。

1.2 他克莫司血药浓度检测方法

根据他克莫司测定试剂盒说明书执行检测。充分颠倒混匀样本(患者样本、质控品)后, 精准吸取 200 μ L 样本加入到离心管中, 再向含有样本的离心管中加入 200 μ L 样本萃取液, 加盖后立即强力涡旋混匀 5~10 s。将离心管离心后将上清液倒入移植预处理管中, 上下摇晃混匀后装入样本架上机检测。

1.3 绘制 Levey-Jennings 质控图

本实验共测定他克莫司 33 个低浓度、34 个中浓度、38 个高浓度质控样本。各浓度前 20 个样本的质控评价方法采用即刻法, 超过 20 个样本后转入使用 Levey-Jennings 质控图法^[5]。根据前 20 个质控样本的测定结果, 分别计算均值($\bar{x}$)、标准差(s)和变异系数(CV), 三个浓度 CV 均满足总允许误差(Total allowable error, TEa)可接受范围。将各浓度均值 $\bar{x}$ 设定为靶值, $\bar{x} \pm 1s$ 为控制线, $\bar{x} \pm 2s$ 为警戒线, $\bar{x} \pm 3s$ 为失控线, 以测定例次为横坐标, 浓度为纵坐标绘制 Levey-Jennings 质控图。

第一作者: 王翠蓉, 药师, 研究方向为治疗药物监测。

* 通信作者: 张园, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 956766456@qq.com

1.4 绘制 Z- 分数质控图

本实验高、中、低三种浓度质控品按顺序循环检测，为更直观地反映系统误差与随机误差，我们采用 Westgard 多规则控制方法联合 Z- 分数质控图评价质控。将不同浓度质控值转换为 Z- 分数形式并绘制质控图， $Z\text{-分数} = (X - \bar{x}) / s$ ，其中 X 为测定值， $\bar{x}$ 为平均值， s 为标准差。根据 Westgard 多规则方法质控规则 1_{2s} 、 1_{3s} 、 2_{2s} 、 R_{4s} 、 4_{1s} 、 $10X$ ，当违反 1_{2s} 规则，提示警告；当违反 1_{3s} 、 2_{2s} 、 R_{4s} 、 4_{1s} 、 $10X$ 时，提示失控。

1.5 绘制 Westgard 方法性能决定图

首先计算日间不精密度(CV)和偏倚(Bias)。对 2023 年他克莫司质控数据进行统计，计算不同浓度的累计 CV 即为日间不精密度。Bias 数据为 2023 年他克莫司室间质评我室测定值与靶值的相对偏差， $Bias = (|测定值 - 靶值| / 靶值) \times 100\%$ 。下一步确定总允许误差(TEa)，根据 2023 年国家卫健委临床检验中心室间质量评价标准，他克莫司治疗药物监测的可接受范围为靶值 $\pm 25\%$ 。根据以上数据绘制方法决定图，在图中，纵轴代表允许的不准确度，范围从 0 至 TEa；横轴则代表允许的不精密度，范围从 0 至 $1/2 TEa$ 。图中存在几条直线，它们分别连接着特定的点。其中，连接点(0, TEa)与点($1/2 TEa$, 0)的直线被称为 Bias + 2 CV 线；连接点(0, TEa)与点($1/3 TEa$, 0)的直线被命名为 Bias + 3 CV 线；而连接点(0, TEa)与点($1/4 TEa$, 0)的直线则被称为 Bias + 4 CV 线。3 条线将图划分成 4 个区域，从左到右分别为优秀性能区、良好性能区、临界性能区和不符合要求性能区。

1.6 绘制标准化西格玛性能验证图

参照文献，使用“标准化西格玛性能验证图及自动选择质控程序”绘制性能验证图^[6]。分别填入 TEa、CV 和 Bias，即可得到 σ 值，性能评价及合适的质控规则。

2 结果与分析

2.1 他克莫司 Levey-Jennings 质控图

基于他克莫司各浓度前 20 个质控结果所计算出的均值、标准差及变异系数由表 1 所示。由图 1 可见，共有 13 个低浓度质控值，14 个中浓度质控值和 18 个高浓度质控值纳入 L-J 质控图。其中低浓度质控值实测范围为 4.0~4.7 ng/mL，有 3 个低于靶值，2 个等同靶值，8 个高于靶值，第 3 个点测定值为 4.0 ng/mL，超过 $\bar{x} - 2s$ ，提示警告 1 次；中浓度质控值实测范围为 8.2~9.5 ng/mL，有 9 个低于靶值，5 个高于靶值，无警告和失控；

高浓度质控值实测范围为 17.3~19 ng/L，有 10 个低于靶值，8 个高于靶值，无警告和失控。未发现有连续多点偏离靶值的趋势，说明检测过程中没有明显的系统误差。以上结果表明本实验他克莫司低、中、高浓度质控测定仅提示 1 次警告，没有出现失控情况，质控结果稳定可靠。

表 1 即刻法 – 他克莫司 TDM 室内质控结果

检测浓度	$\bar{x}$ (ng/mL)	s(ng/mL)	CV(%)
低浓度	4.40	0.18	4.14
中浓度	8.78	0.39	4.43
高浓度	18.21	0.66	3.63

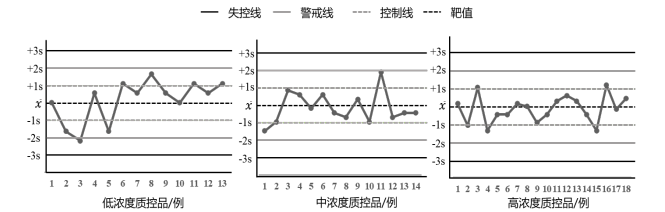


图 1 他克莫司低、中、高浓度质控品 Levey-Jennings 质控图

2.2 他克莫司 Z- 分数质控图

由图 2 可见，大部分质控结果落在 ± 2 控制限内，分布均匀，但在第三次随行质控中低浓度质控品略低于 -2，但未达到 -3，违反 $12s$ 规则，提出警告，其他质控品均未提示失控。Z- 分数质控图所得出的结果与 L-J 质控图相类似，但能更直观地反映 3 种浓度质控的变化趋势，降低了假失控的概率。

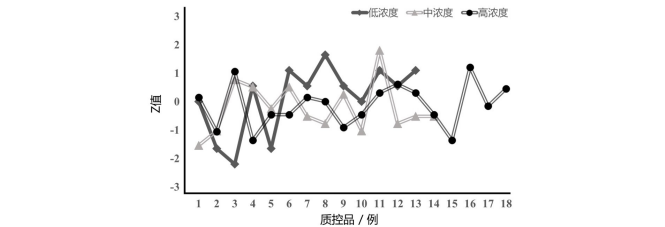


图 2 他克莫司低、中、高浓度质控品 Z- 分数质控图

2.3 他克莫司 Westgard 方法性能决定图

将不同浓度质控品的 Bias 和 CV 标记在方法性能决定图中，根据该点的位置判断可接受性，结果见表 2 和图 3。他克莫司三种浓度的 CV 均小于 $1/5 TEa$ ，表明本实验检测方法的精密度良好；Bias 小于 $1/8 TEa$ ，表明检测方法的准确度良好；而各浓度的 Bias 和 CV 均落点于优秀性能区，表明 Westgard 性能评价均为优秀。

表 2 他克莫司性能评价结果

项目	质控水平	Westgard 方法性能决定图				标准化西格玛性能验证图			
		Bias(%)	CV(%)	TEa(%)	Westgard 性能评价	σ 值	性能评价	QGI	优先改进
他克莫司	低	2.84	3.95	25	优秀	5.61	优秀	0.48	精密度
	中	2.84	4.2	25	优秀	5.28	优秀	0.45	精密度
	高	2.84	3.21	25	优秀	6.9	世界一流	0.59	不需要改进

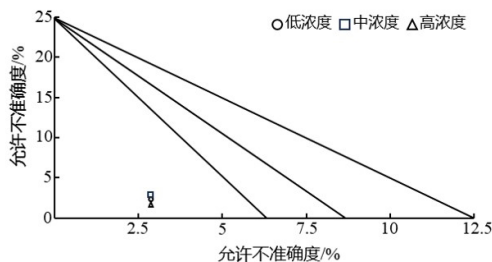


图3 Westgard 方法性能决定图

2.4 他克莫司标准化西格玛性能验证图

由图4可见,5条斜线将图划分为6个区域,从左到右分别为世界一流、优秀、良好、临界、较差及不可接受。我室他克莫司高浓度性能评价为世界一流,中、低浓度均为优秀。2024年我室他克莫司高浓度的质控规则为 $1_{3s}(N=2, R=1)$,而中、低浓度的质控规则为 1_{3s} 、 2_{2s} 、 R_{4s} 、 $4_{1s}(N=4, R=1$ 或 $N=2, R=2)$ 。针对未达到 6σ 的项目,通过计算质量目标指数(QGI)确定优化方向。QGI计算公式为 $Bias/(1.5\times CV)$,若QGI小于0.8,说明首要提升精密度;若QGI大于1.2,说明方法准确度存在问题,需要优先改进;若QCI介于0.8~1.2,则准确度和精密度均需改进。经计算,他克莫司中、低浓度 $QGI < 0.8$,提示需要改进精密度,具体结果见表2。两种性能验证相比,标准化西格玛性能验证图能够提供一个量化指标,对质量的把控更精细和严格,更适合帮助实验室精准评估和持续改进。

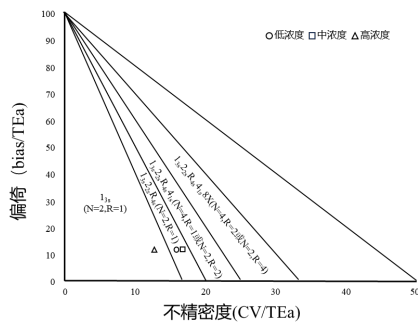


图4 标准化西格玛性能验证图

3 讨论与结论

随着TDM技术在临床药物治疗中广泛应用,其检验质量也日益受到重视^[7]。精准的检验结果可以为个体化用药方案提供科学依据,从而提高患者用药的安全性和有效性,因此建立一个健全的TDM质量控制体系是十分必要的^[8]。TDM同时进行室内质控,有助于及时发现检测过程中的误差,确保血药浓度检测质量,同时为室间质评打好基础^[9]。

目前TDM室内质控评价没有形成统一标准,实验室一般参照临床检验质控标准开展质量控制^[10]。

本研究通过绘制质控图及性能评价图发现,我室2023年他克莫司三种浓度室内质控良好,无失控现象,性能评价优秀,但依然存在一些问题。采用即刻法进行评价行室内质控存

在“迟后异常值”的现象,即某些异常值在检测次数偏少时不会提示警告或失控,当检测次数增多,测定值趋于稳定,之前未提示的异常值会暴露,转而提示警告或失控。我们考虑是否能先用较少的质控结果与标示值的均值作为暂定靶值绘制质控图,再逐月累计平均值。此外,性能评价中设置的TEa偏大,2024年室内质量评价标准他克莫司可接受范围由靶值 $\pm 25\%$ 降至靶值 $\pm 20\%$,提示还需进一步提高系统性能。2024年我室将从维护仪器设备、加强检测人员培训、细化检验流程等方面持续改进,不断优化。

综上所述,我室根据实际检测情况,量体裁衣,制定了他克莫司室内质控评价体系。运用Westgard多规则理论结合质控图不仅可以及时准确地评价质控结果,还可以根据质控曲线变化趋势和提示的失控类型确定失控原因。而两种性能评价方法客观评价了检测项目的性能水平,为质控质量持续改进提供方向。我室将根据以上分析,不断完善检测水平和评价体系,为临床用药指导提供更科学准确的技术保障。

参考文献

[1] 吴云,王家莹,卢映蓉,等.器官移植患者他克莫司血药浓度影响因素的研究进展[J].医药导报,2022,41(05):669-674.

[2] 陈文倩,张雷,张弋,等.实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J].实用器官移植电子杂志,2022,10(04):301-308.

[3] 高慧儿,王姗,闫美玲,等.IATDMCT他克莫司个体化治疗的TDM共识(2019版)报告解读[J].实用器官移植电子杂志,2020,8(01):1-8,10.

[4] 谌介秀,高丽红,骆锦前,等.质控图联合Westgard多规则法在他克莫司治疗药物监测质量控制及药学服务中的应用[J].药学服务与研究,2019,19(06):413-417.

[5] 童彤,倪伟建,唐丽琴,等.某三甲医院3种免疫抑制剂治疗药物监测室内质量控制方法的建立及应用[J].中国医院药学杂志,2018,38(08):822-824.

[6] 张惠兰,赵婷,冯杰,等.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[J].中国药业,2023,32(04):59-63.

[7] 刘云,欧宁,刘婷,等.环孢素治疗药物监测质控规则的比较与评价[J].中国药业,2011,20(15):46-48.

[8] 李会婷,吴妍,张哲弢,等.基于Levey-Jennings质控图联合Westgard多规则理论建立万古霉素治疗药物监测的室内质控评估方法[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(06):722-725,734.

[9] 吴妍,李会婷,王丽雯,等.基于Westgard多规则理论拉莫三嗪治疗药物监测的室内质控评估[J].中国现代应用药学,2019,36(19):2417-2421.

[10] 吴妍,李会婷,张哲弢,等.“即刻法”卡马西平治疗药物监测的室内质量控制及药学实践[J].医药导报,2022,41(04):548-553.