参 考 文 献

[1] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators,Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet Glob Health,2021,9(2):e130-e143.
[2] 沈文,姚爽.早期护理干预对老年白内障患者术后视力恢复的影响[J].医学信息, 2024, 37(8):151-154.
[3] 陈豪,常平骏,黄锦海.连续性功能性视力在眼科的应用进展[J].中华实验眼科杂志, 2014, 32(5):4.
[4] NADERI K, GORMLEY J, O'BRART D. Cataract surgery and dry eye disease: A review[J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(5): 840-855.
[5] CHYLACK L T. The lens opacities classification system III[J]. Arch Ophthalmol, 1993, 111(6): 831.
[6] 何守志.超声乳化白内障手术学[M].北京:中国医药科技出版社, 2000:105-110.
[7] MÖNESTAM E, WACHTMEISTER L. Impact of cataract surgery on visual acuity and subjective functional outcomes: A population-based study in Sweden[J]. Eye, 1999, 13(6): 711-719.
[8] 王彦,张立友.基于一般临床资料与视觉质量评估结果构建初期皮质性白内障发病的 Cox 比例风险回归预测模型[J].临床误诊误治, 2023, 36(1):124-128.
[9] 徐玉莲,浦利军,牟朝霞,等.不同手术位置超声乳化术对老年白内障患者眼压,炎症因子水平的影响[J].中国老年学杂志, 2024, 44(3):600-603.
[10] LASAGNI VITAR R M, RAMA P, FERRARI G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases[J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 86: 100974.
[11] 刘奕志,程冰.爆破模式的超声乳化白内障吸除术[J].中华眼科杂志, 2004, 40(4):4.
[12] 梁风,张丛青,谷新怡,等.高度近视合并白内障患者超声乳化吸除联合人工晶状体植入术后屈光误差的影响因素分析 [J].中国医药导报, 2024, 21(18):132-134.

收稿日期:2025-09-01
(本文编辑:吴迪汉)

自制复合型骨代谢标志物质控品性能验证及临床应用

韩雯清,应丽娜,李宇宁,吴婷蓉,张濛尹,吴登强,徐冉行

【关键词】 骨代谢标志物;质控品;临床应用
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.016
【中图分类号】 R68 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)11-1162-04

骨代谢标志物检测以其高灵敏度和特异性,在骨质疏松症诊疗中展现出独特优势[1]。目前我国骨代谢标志物主要依赖进口冻干质控品,存在一定局限性。《临床化学检验基本技术标准》中允许自制质控品[2],但缺乏统一的标准化流程,导致各实验室制备规范差异显著,且现有研究多局限于单一指标[3],缺乏系统性的多项目复合质控品验证[4]。本研究开发了总Ⅰ型胶原氨基端延长肽(aminoterminal prolongation peptide of type Ⅰ collagen,TPINP)、β-Ⅰ型胶原羧基端肽(β-C-terminal telopeptide of type I collagen,β-CTx)、性激素结合球蛋白(sex hormore-binding globulin,SHBG)、25羟维生素D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D]、骨钙素(osteocalcin,OC)的复合型自制质控品,并进行了系统评价,以为临床提供更全面、更可靠的质量控制方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 质控物收集及制备 收集2023年7—9月宁波市第六医院TPINP、β-CTx、SHBG、25(OH)D及OC检测结果正常和异常的患者血清标本,标本要求无溶血、黄疸及脂浊,乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒及梅毒均为阴性。本研究获得宁波市第六医院伦理委员会批准,免除/豁免知情同意。

血清标本65 ℃灭活10 min,1 500 r/min离心10 min,取上清,用过滤膜过滤血清,去除杂质。根据临床决定水平预设各项质控品浓度,按一定比例混合血清,充分混匀。在确保当日各项目室内质控在控前提下,

作者单位: 315040 宁波,宁波市第六医院
通信作者: 徐冉行,Email:511198791@qq.com

对配置的质控品进行浓度检测，确保其符合预设质控品浓度。配置完成后，将质控品按每只500 μl分装于EP管中，分别置于−80 ℃、−20 ℃、2 ～ 8 ℃和37 ℃条件下保存，用于后续相关检测分析。

1.2 试剂与仪器 TPINP、β-CTx、SHBG、25（OH）D及OC检测试剂盒，均采用电化学发光法，均为罗氏原装配套试剂盒；免疫多项质控品、免疫通用质控品，均为罗氏原装配套试剂盒。检测仪器采用罗氏e411全自动免疫分析仪（cobas e411，德国）。

1.3 均匀性检验 质控品均匀性评价严格参照《CNAS-GL003：2018能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》标准执行[5]。实验采用随机抽样方法从分装质控品中选取10份样本（编号1 ～ 10），使用cobas e411全自动免疫分析仪及配套试剂进行检测，每份样品重复测定3次。

1.4 稳定性评价 遵循《CNAS-GL017：2018标准物质标准样品定值的一般原则和统计方法》以及《CLSI EP25-A：2021体外诊断试剂稳定性的评估指南》标准实施[6-7]。本研究采用温度稳定性分级评估方案，在 −80 ℃、−20 ℃条件下模拟常规深低温储存条件，系统考察自制质控品与商品化质控品的短期（第2、3、7及15天）和长期（第1、3、6、9及12个月）稳定性特征。在2 ～ 8 ℃条件下模拟质控物冷链运输环境，考察自制质控品的短期（第2、3、7、15及30天）稳定性。根据ICH Q1A（R2）要求[8]，在37 ℃条件下模拟极端场景，对自制质控品进行加速破坏性试验。测定前，各温度组随机抽取3份样品复融，经外观检查（包括浊度和沉淀观察）确认符合质控要求后进行检测分析。

1.5 室内质控（internal quality control，IQC）应用 （1）日常质控。在仪器完成维护校准的前提下，自制质控品和商品化质控品每日与临床样本同时检测。（2）质控目标设定。根据国家卫生健康委室间质评结果以及IQC不精密度控制规范，连续监测12个月。（3）IQC应用，绘制Levey-Jennings图。

1.6 统计方法 数据采用SPSS 16.0软件分析，均匀性评价采用单因素方差分析，稳定性评价采用线性回归分析。$P < 0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 均匀性评价结果 高、低两个浓度梯度的复合型自制质控品中，5个检测指标均匀性检测数据均满足判定标准（均$P > 0.05$），见表1。

2.2 稳定性结果评价 −80℃及−20℃深低温条件下，5项标志物保存12个月期间的相对变化率均≤5%，见封三图3A ～ 3B，各标志物浓度变化差异均无统计学意义（均$P > 0.05$）。在2 ～ 8 ℃冷藏条件下，β-CTx和OC分别在第7和15天出现超过5%的变化，其余3项标志物在此温度下可保持稳定达30d。37 ℃加速破坏实验结果显示，TPINP、SHBG、OC和β-CTx在48 h内即出现超过10%的降解，仅25（OH）D在37 ℃条件下可维持稳定达72 h，见封三图3C ～ 3D。

2.3 自制质控品与商品化质控品稳定性比较 商品化质控品长期稳定性实验中，−80℃和 −20 ℃保存条件下，除SHBG高浓度组12个月时CV > 10%，其余4个项目在12个月内均保持稳定。综合相对变化率数据以及线性回归分析结果数据对比显示，相比于商品化质控品，自制质控品在−80 ℃和−20 ℃条件下更稳定。

2.4 IQC 应用 12个月的质控应用评估显示自制

表1 5个检测指标高、低浓度水平质控品均匀性评价

项目	浓度	份数	*SS*值	MS值	均值	*F*值	*P*值
TPINP（ng/ml）	低	10	15.882	1.765	56.56	1.66	＞0.05
	高	10	91.015	10.113	162.12	0.56	＞0.05
β-CTx（pg/ml）	低	10	1 249.307	138.812	426.10	1.39	＞0.05
	高	10	1 388.892	154.321	651.86	1.15	＞0.05
SHBG（nmol/L）	低	10	4.901	0.545	43.99	1.00	＞0.05
	高	10	7.569	0.841	70.38	0.40	＞0.05
25（OH）D（ng/ml）	低	10	8.847	0.983	20.77	0.80	＞0.05
	高	10	6.007	0.667	23.32	0.86	＞0.05
OC（ng/ml）	低	10	0.487	0.054	15.52	1.38	＞0.05
	高	10	3.346	0.372	29.72	1.28	＞0.05

注：TPINP为总Ⅰ型胶原氨基端延长肽，β-CTx为β-Ⅰ型胶原羧基端肽，SHBG为性激素结合球蛋白，25（OH）D为25羟维生素D，OC为骨钙素

质控品具有良好的稳定性和适用性。5 个项目的月平均 CV 均低于 1/3TEa，12 个月累积 CV 为 2.95%～5.81%，符合 CV ＜ 8.33% 的质控要求，见表 2。

3 讨论

骨质疏松症已成为我国公共卫生体系面临的重大挑战，然而当前骨密度（bone mineral density，BMD）检测的年变化率仅为 1%左右[9]，监测效率有限。相比之下，骨代谢标志物可在抗骨质疏松治疗 3 个月内就呈现显著的浓度变化。随着对骨质疏松症和代谢性骨病的研究深入以及骨代谢标志物的循证医学日益完善[10-13]，骨代谢标志物检测在临床上的应用也日趋广泛。目前我国主要依赖进口冻干质控品，但其存在明显局限性，比如单项目检测、复溶过程引入误差、设置浓度水平与临床医学决定水平匹配度不足、高昂成本以及运输储存要求严格等问题。因此，研制经济实用、性能稳定的符合中国人群特征的多指标复合质控品具有重要的现实意义。

本研究基于上述需求成功建立了包含 5 项关键骨代谢标志物的自制复合型质控品体系。该自制质控品通过优化患者血清混合比例，使其浓度梯度贴合临床决定水平，满足临床检测需求；其次，采用分级温度稳定性评估策略，系统性揭示了不同骨代谢标志物的稳定性特征；同时，本研究为临床实验室提供了一种经济可靠的质控替代方案，具有显著的社会经济效益。本研究发现，在−80℃和−20 ℃储存条件下自制质控品的稳定性显著优于商品化质控品。这主要归因于两个因素：一方面，血清基质采用真实临床样本，避免了商品化质控品的基质效应问题；另一方面，自制质控品采用即时分装策略，减少了复溶过程中带入的人为误差，提高了临床检验效率。但由于本研究中自制质控品未添加稳定剂，在 2～8 ℃冷藏条件及 37 ℃模拟高温环境稳定性实验中表现较差，因此在后续研究将进一步引入稳定剂以优化质控品稳定性。

综上所述，自制复合型骨代谢标志物质控品安全可靠且稳定性好，能满足日常室内质控的需求。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] GUTIERREZ-BUEY G, RESTITUTO P, BOTELLA S, et al. Trabecular bone score and bone remodelling markers identify perimenopausal women at high risk of bone loss[J]. Clin Endocrinol, 2019, 91(3): 391-399.

[2] 祝卫平,陈文祥,张传宝,等.临床化学检验基本技术标准[J].中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2022.

[3] 姜慧芬,张剑英,陈文虎,等.自制冻干多项目肿瘤标志物质控品的评价[J].浙江实用医学,2013,18(1):9-11.

[4] 薛一峰,黄建荣.自制电化学发光检测 N 末端 B 型利钠肽原室内质控品及应用评价[J].国际检验医学杂志,2016,37(19):2718-2719, 2722.

[5] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S]. 2018.

[6] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL017:2018 标准物质/标准样品定值的一般原则和统计方法[S]. 2018.

[7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents[S]. 2nd ed. CLSI guideline EP25-A2. Wayne, PA: CLSI; 2021.

[8] International Council for Harmonisation. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)[S]. 2003.

[9] ZHANG X P, et al. Evaluating the clinical efficacy of teriparatide and denosumab combination therapy in postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(6): 270-275.

[10] MAJIMA T, SHIMATSU A, SATOH N, et al. Three-month changes in bone turnover markers and bone mineral density response to raloxifene in Japanese postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2008, 26(2): 178-184.

[11] NAYLOR K E, JACQUES R M, PAGGIOSI M, et al. Response of

表 2 自制复合型骨代谢标志物质控品连续监测 12 个月室内质控分析

项目	浓度	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12 个月累积 CV(%)
TPINP	L	2.76	2.94	2.67	2.72	3.37	2.05	2.66	4.33	3.59	2.69	3.61	4.32	3.53
	H	2.86	3.60	2.51	2.46	3.68	2.65	2.37	4.12	3.73	2.55	2.99	3.45	3.33
OST	L	3.58	3.43	2.89	2.62	3.16	2.39	3.22	4.31	3.25	3.19	3.61	2.32	3.40
	H	2.67	3.46	2.82	2.43	2.72	2.30	2.48	3.26	2.45	2.77	4.49	2.86	2.95
βcross	L	4.60	6.97	3.93	4.38	3.29	5.19	6.93	7.52	4.25	4.24	4.05	2.99	5.33
	H	3.35	3.20	4.79	2.70	3.59	3.38	3.92	7.18	5.26	3.94	4.38	3.98	5.02
VD	L	5.65	4.33	5.84	5.19	5.94	4.80	4.06	5.35	5.20	6.25	4.20	4.59	5.81
	H	5.28	4.72	4.96	5.25	6.70	4.27	4.63	4.59	6.44	5.02	4.25	5.18	5.39
SHBG	L	2.52	3.12	2.66	3.17	4.42	2.61	3.59	5.12	4.35	2.96	2.58	2.95	3.54
	H	2.13	3.44	2.82	3.58	5.61	3.29	4.32	4.67	4.45	3.64	2.53	2.83	4.07

bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: The TRIO study[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 21-31.
[12] SUN L L, CAO R R, WANG J D, et al. Establishment of reference intervals for bone turnover markers in healthy Chinese older adults[J]. Ann Hum Biol, 2023, 50(1): 172-186.
[13] WANG Y X J, BLAKE G M, XIAO B H, et al. East Asians' T-scores for the diagnosis of osteoporosis should be calculated using ethnicity- and gender-specific BMD reference ranges: Justifications[J]. Skeletal Radiol, 2024, 53(3): 409-417.

收稿日期：2025-06-09
（本文编辑：钟美春）

多模态影像在醒后卒中溶栓治疗中的应用

徐华燕，余小玲，矫亮红，王思晓，苏立静

【关键词】 阿替普酶；醒后卒中；溶栓；多模态影像
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.017
【中图分类号】 R445 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)11-1165-04

醒后卒中（wake-up stroke，WUS）指入睡时正常、睡醒后发现神经功能缺损的急性脑梗死，占所有急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）的25.0%～33.0%[1-2]。因为发病时间不确切，这些患者常常不被考虑静脉溶栓。而事实上，大多数患者卒中可能发生在接近觉醒时[3]，因症状的发生被唤醒，处于静脉溶栓的时间窗内。通过多模式影像学筛选缺血半暗带，对WUS进行溶栓治疗，是近几年研究的热点[4-6]。本研究采用多模式影像指导WUS患者的溶栓治疗，探讨其应用效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集宁波市鄞州区第二医院神经内科2022年12月至2025年4月经多模态影像筛选的WUS溶栓患者25例，作为观察组，其中男18例，女7例；平均年龄（66.8±16.0）岁。另收集2024年1—6月发病4.5 h内标准溶栓患者28例，作为标准溶栓组，其中男22例，女6例；平均年龄（62.5±13.0）岁。本研究获得宁波市鄞州区第二医院医学伦理委员会批准，豁免知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准：（1）WUS组：①醒后出现神经功能缺损症状，具体发病时间不详；②年龄＞18岁；③CT灌注成像（CTP）或头颅MRI提示存在缺血半暗带。（2）标准溶栓组：①符合《中国缺血性脑卒中诊治指南2018》溶栓适应证[7]；②发病时间＜4.5 h。排除标准：（1）符合《中国缺血性脑卒中诊治指南2018》溶栓禁忌证[7]，（2）桥接取栓患者。

1.3 影像学检查 所有患者溶栓前均行头颅CT平扫，排除颅内出血及明显低密度的早期脑梗改变。WUS组头颅CT检查后立即行CTP或头颅MRI检查。

CTP（5例）：在GE 64排CT机行CTP检查，使用GEAW Service 4.0处理工作站灌注软件，得到CTP图像。记录局部脑血容量（regional cerebral blood volume，rCBV）、局部脑血流量（regional cerebral blood flow，rCBF）、最大时间（time to maximum，Tmax）、达峰时间（the peak time，TTP）、平均通过时间（mean transit time，MTT）等。利用uAI Research Portal（URP）人工智能灌注分析软件进行AI联影分析，计算核心梗死区和低灌注区的相应体积估计值，标出梗死区及缺血半暗带区。MRI（20例）：DWI高信号，ADC低信号，FLAIR无明显信号改变定义为DWI-FLAIR不匹配，判定为有缺血半暗带。所有患者溶栓24 h后复查头颅CT，若临床症状恶化则立刻复查头颅CT。

1.4 治疗方案 所有患者给予0.9 mg/kg阿替普酶静脉溶栓治疗，最大量为90 mg，其中10%剂量在1 min内静脉推注，剩余剂量持续静脉微泵注射60 min。急性期排除出血后常规抗血小板降脂等治疗，待病

基金项目： 宁波市鄞州区科技项目（2021AS0062）
作者单位： 315100 宁波，宁波市鄞州区第二医院
通信作者： 苏立静，Email：sulijing1980@163.com