

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.011

## 实验室室间质评染色体检测水平效果分析\*

陈希<sup>1</sup>,陈园园<sup>1</sup>,牟琴<sup>1</sup>,杨静<sup>1</sup>,范玲<sup>1</sup>,张大勇<sup>1</sup>,王治国<sup>3</sup>,豆虎<sup>2</sup>,邹琳<sup>1</sup>,包黎明<sup>1Δ</sup>

(1. 重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心/重庆市儿科学重点实验室/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,重庆 400014;2. 重庆医科大学附属儿童医院检验科,重庆 400014;3. 国家卫生计生委临床检验中心,北京 100730)

**[摘要]** **目的** 分析参加美国病理学会(CAP)室间质评的能力比对检验(PT)后,染色体检测水平的变化。**方法** 分析 2011~2014 年参加 CAP PT 的结果,并根据 CAP 评审结果,得出该实验室细胞遗传学染色体质控测试的准确率,并通过分析该实验室参加 CAP 前后的染色体条带水平、异常检出率及染色体检测失败率,评估 CAP 室间质评项目对提高该实验室染色体检测水平的作用。**结果** 2011~2014 年该实验室参加 CAP PT 测试 10 次,共分析病例 59 例,判断染色体核型正确率为 100%,核型描述正确率为 95.1%。该实验室临床病例染色体检测结果显示:外周血染色体的异常检出率为 18.9%,骨髓染色体的异常检出率为 25.9%,初诊白血病异常率为 66.8%;外周血染色体及骨髓染色体检测的失败率分别为 0.5%、5.0%;参加 CAP 后,外周血及骨髓染色体检测失败率均下降,染色体条带平均水平均提高,与参加 CAP 前比较差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** 参加高水平的室间质评项目可以提高细胞遗传学染色体检测的临床分析水平。

**[关键词]** 细胞遗传学;室间质评;能力比对检验**[中图分类号]** R394.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)21-2917-03

## Assessment of effect of laboratory external quality assessment program on cytogenetic testing\*

Chen Xi<sup>1</sup>, Chen Yuanyuan<sup>1</sup>, Mu Qin<sup>1</sup>, Yang Jing<sup>1</sup>, Fan Ling<sup>1</sup>, Zhang Dayong<sup>1</sup>, Wang Zhiguo<sup>3</sup>, Dou Hu<sup>2</sup>, Zou Lin<sup>1</sup>, Bao Liming<sup>1Δ</sup>

(1. Center for Clinical Molecular Medicine, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014; 3. Center for Clinical Laboratories of National Health and Family Planning Commission, Beijing 100730, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the change of chromosome test level after participating in the inter-laboratory proficiency test(PT) program of the College of American Pathologists(CAP). **Methods** The results for participating in CAP PT during 2011-2014 were analyzed, the accuracy of the cytogenetic chromosome quality control test in this laboratory was obtained according to the CAP evaluation results, and the effect of CAP external quality assessment item on increasing the chromosome detection level in this laboratory was evaluated by analyzing the chromosome band levels before and after participating in CAP. **Results** This laboratory participated in CAP PT test for 10 times during 2011-2014, a total of 59 cases were analyzed, the accuracy rate for judging chromosome karyotype was 100%, the karyotype description accuracy rate was 95.1%. The chromosome test results of clinical cases in this laboratory displayed that peripheral blood chromosome abnormal detection rate was 18.9% and bone marrow chromosome abnormal detection rate was 25.9%, the abnormal rate of newly diagnosed leukemia was 66.8%; the detection failure rates of peripheral blood chromosome and bone marrow chromosome were 0.5% and 5.0% respectively; the detection failure rates of peripheral blood chromosome and bone marrow chromosome after participating in CAP were decreased, the chromosome band average level was improved, showing statistical difference compared with those before participating in CAP( $P<0.01$ ). **Conclusion** Participating in high quality external laboratory assessment item can increase the clinical analytic level of cytogenetic chromosome test.

**[Key words]** cytogenetics; external quality assessment; proficiency test

采用临床细胞遗传学方法检测与疾病有关的染色体数目及结构改变,对遗传性疾病和肿瘤的诊治起着重要作用<sup>[1]</sup>。染色体检查所涉及的标本种类多,包括外周血、骨髓、淋巴结、实体肿瘤、产前标本等,检测过程中手工操作较多、时间长、易受多种因素影响<sup>[2]</sup>。目前尚无全国性的细胞遗传学检测指导标准<sup>[3-4]</sup>,各实验室水平参差不齐,在染色体显色条带水平、细胞分析个数、审核流程及报告模式等方面不统一<sup>[5]</sup>。部分实验室进行了区域性的室间结果比对,但是范围小,且缺乏统一标准

及权威性<sup>[6]</sup>。为了更好地监测染色体检查水平,提高质量,本实验室于 2011 年起参加了美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)主办的细胞遗传学的室间质控能力比对检验(proficiency test, PT)项目。

**1 材料与方法**

**1.1 标本来源** (1)CAP 室间质控病例:通过 CAP 网站(www.cap.org)申请参加 PT 项目,每年收到 3 次测试材料,每次测试有 5~8 例病例,病例标本种类包括肿瘤、外周血、产

\* 基金项目:重庆市卫生局课题资助项目(2012-2-100)。 作者简介:陈希(1983-),主管技师,硕士,主要从事血液病及遗传病研究。

Δ 通讯作者, E-mail: lbaogene@yahoo.com。

前组织等表本,每例病例一般含有 5 张细胞中期分裂图像和简要的病史资料。(2)临床病例:本实验室至今已完成的临床染色体检测 15 579 例,其中外周血染色体检测 13 003 例,病例主要来自重庆医科大学附属儿童医院儿童保健门诊、遗传门诊、内分泌门诊、泌尿外科门诊和住院部就诊的疑似智力低下、发育障碍、出生缺陷及智力低下合并出生缺陷的儿童;骨髓染色体检测 2 576 例,病例来自于重庆医科大学附属儿童医院血液科的血液系统疾病患儿,包括白血病、血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP)、贫血及白血病复查病例。

## 1.2 方法

### 1.2.1 CAP 室间质控

按照 CAP 的要求分析染色体核型,采用人类细胞遗传学国际命名体系(International System for Chromosome Nomenclature,ISCN)描述核型,分析条带要求在 400 以上,最后结果以实际观察到的最高分辨率为准,在规定的时间内(1 个月)在 CAP 网站上报结果。CAP PT 结果从两个方面进行判断:(1)染色体核型判断,主要考核实验室发现异常染色体的能力;(2)核型描述,主要考核实验室正确描述核型的能力。CAP 有时还会有一些不计入评分的内容和调查问卷,主要是了解行业中开展新项目、新技术的状况。评分项目需要 80% 实验室回答正确才能成立,每次结果都附有对每个检测病例的分析说明。

### 1.2.2 临床质控评估方法

为了满足 CAP 要求,本实验室完善了标本在检验前中后的室内质控:(1)引进了计算机数字核型分析系统,使分析更简便直观;(2)建立高分辨染色体制备方法,在恒温恒湿干燥箱内制片,染色体条带水平有较大提升;(3)骨髓染色体采用多种方法培养,降低培养失败率;(4)病例采取两人共同分析,双审核,降低分析失败率。本实验室以条带水平评估染色体技术质量,每月随机抽取骨髓及外周血染色体病例各 10 例,根据英国室间质控计划(条带评估指南)评估染色体条带水平<sup>[7-8]</sup>;定期统计骨髓及外周血染色体的异常检出率及失败率。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,取双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CAP 能力测试

2011~2014 年共参加 10 次 CAP 能力测试,分析 59 例病例,标本类型以外周血、骨髓及产前组织标本为主,见表 1。共 54 例返回评审结果,本实验室上交的 54 例染色体核型分析结果全部正确,正确率为 100%,核型描述正确率为 92.6%(50/54)。3 例核型描述与标准答案不一致,其中 1 例上报核型为 46,X,i(X)(q10)[2]/45,X[3],CAP 判定为 45,X[3]/46,X,i(X)(q10)[2],ISCN 规定异常细胞株按数目由多至少排列;另 2 例由于描述位点未达到所提供染色体的最高分辨率而不被接受,上报核型分别为 46,XX,t(11;22)(q23;q11.2)、45,XX,t(3;3)(q21;q26),-7[5],CAP 判定为 46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)、45,XX,t(3;3)(q21;q26.2),-7[5]。还有 1 例被认为可以接受,CAP 判定为 46,X,+der(4)t(4;11)(q12;q13.5)mat,本实验室上报核型为 46,X,+der(4)t(4;11)(q13.2;q21),根据所提供的病史资料,该病例的 4 号异常染色体为母亲遗传所致。

### 2.2 临床标本检测

本实验室已完成 15 252 例临床病例的染色体检测,其中外周血染色体 13 016 例,异常检出率达 18.9%(2 460/13 016),以数目异常为主,占 82.0%(2 017/2 460),其次为结构异常,占 18.0%(443/2 460);骨髓染色体

2 236 例,异常检出率为 25.9%(580/2 354),数目异常占 47.2%(274/580),结构异常占 52.8%(306/580),初诊白血病病例异常率高达 66.8%。

表 1 2011~2013 年 CAP 室间质控标本及核型类型

标本及核型类型	标本数(n)	所占百分比(%)
标本类型		
外周血	24	40.7
血液肿瘤	18	30.5
产前组织	14	23.7
实体肿瘤	2	3.4
皮肤上皮细胞活检	1	1.7
核型类型		
数目异常	6	10.2
结构异常	30	50.8
数目异常合并结构异常	15	25.4
微小结构改变	6	10.2
正常	2	3.4

### 2.3 染色体检测水平提高

本实验室 2007~2013 年染色体条带平均水平不断提升,见图 1。2011~2013 年骨髓及外周血条带水平较 2007~2010 年均提高,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );骨髓染色体条带平均水平从每单倍体 371 条带提高到 471 条带,外周血条带平均水平从每单倍体 403 条带提高到 515 条带。外周血染色体及骨髓染色体检测失败率分别为 0.5%(65/13 082)和 5.0%(118/2 354),保持在较低水平,在 2011 年参加 CAP 后染色体检测成功率明显上升,见图 2。骨髓染色体检测失败率从 2007~2010 年的 7.8%(70/899)降低至 2011~2013 年的 3.8%(55/1 455),外周血染色体检测失败率从 2007~2010 年的 1.0%(64/6 324)下降至 2011~2013 年的 0.03%(2/6 758),差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

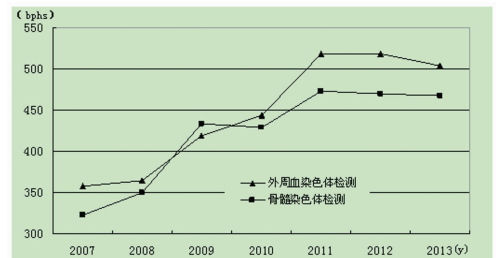


图 1 2007~2013 年染色体条带水平

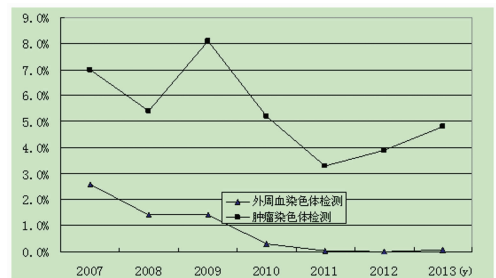


图 2 2007~2013 年染色体检测失败率

## 3 讨论

本实验调查结果显示,外周血染色体的异常检出率达 18.9%,骨髓染色体的异常检出率为 25.9%,均与国际报道水平相当<sup>[6]</sup>。2011~2013 年骨髓及外周血条带水平较 2007~2010 年均提高,骨髓及外周血染色体检测失败率均下降,表明参加 CAP 后,加强实验室质量控制,使检测失败率有所降低。

从以上本实验室的调查结果与经验来看,参加室间质评(如 CAP PT)项目可以提高细胞遗传学染色体检测分析水平<sup>[6]</sup>,通过增加染色体条带分辨率,可发现染色体微小缺失及易位。本实验室染色体检查的质量指标(失败率及检出率)达到国际同类实验室的水平,这可能与本实验室不断改进方法,如建立高分辨染色体的检测技术,引进数字化核型分析系统,以及分析人员技术培训等密不可分。参加国际性 PT 项目存在标本递送、费用较贵等问题,有必要在中国开展国内细胞遗传学染色体室间质评项目,本实验室于 2013 年协助国家卫生和计划生育委员会临床检验中心开展全国医院临床实验室染色体核型分析质量调查评估活动,此次调查包括 5 例病例,每例含 5 张中期分裂象的图片,采用选择题的方式,有 139 家实验室参与,准确率均达 95% 以上。此次室间质评调查为今后开展全国细胞遗传学室间质评奠定了基础。

全国医院临床实验室染色体室间质量评价才刚起步,室间质评的组织形式还需进一步完善,评价的质控物要有一定的代表性和稳定性,评定的方法和标准可以参照 CAP 细胞遗传学 PT 的评定方法,通过室间质评活动可以提高细胞遗传学的检查质量,为遗传疾病及肿瘤诊治提供依据。笔者对今后室间质评工作提出了以下建议:(1)建立全国统一的细胞遗传学和分子荧光原位杂交的行业技术标准;(2)定期开展室间质控活动,监测实验室染色体检查水平;(3)开展培训班,提高从业人员业务水平;(4)把室间质评结果作为临床实验室认证的主要指标之一;(5)鼓励有条件的实验室参加国际室间质评。

#### 参考文献

[1] Hoeltge GA, Dewald G, Miles J, et al. Proficiency testing

(上接第 2916 页)

#### 参考文献

- [1] Kuragano T, Inoue T, Yoh K, et al. Effectiveness of  $\beta(2)$ -microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis: a multicenter study [J]. *Blood Purif*, 2011, 32(4): 317-322.
- [2] Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, et al. Beta 2 microglobulin and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1826-1833.
- [3] Fukagawa M, Watanabe Y. Role of uremic toxins and oxidative stress in chronic kidney disease [J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(3): 119.
- [4] 胡浩强,周红梅,刘国辉. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者微炎症状况及生存质量的影响 [J]. *中国医学创新*, 2014, 7(35): 6-9.
- [5] Yamamoto Y, Hirawa N, Yamaguchi S, et al. Long-term efficacy and safety of the small-sized  $\beta(2)$ -microglobulin adsorption column for dialysis-related amyloidosis [J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(5): 466-474.
- [6] Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(2): 571-577.
- [7] 王春英. 不同血液净化方式对尿毒症的疗效比较 [J]. 当

in clinical cytogenetics. The 1986 experience of the College of American Pathologists [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1988, 112(11): 1085-1090.

- [2] Hoeltge GA, Dewald G, Palmer CG, et al. Proficiency testing in clinical cytogenetics. A 6-year experience with photographs, fixed cells, and fresh blood [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1993, 117(8): 776-779.
- [3] 翁炳焕,任宇珂,吕时铭,等. 产前诊断中染色体核型分析的质量控制 [J]. *中华医院管理杂志*, 2008, 24(3): 202-203.
- [4] 吕时铭. 我国产前诊断技术发展质量控制 [J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(2): 101-105.
- [5] 王薇,陈园园,陈希,等. 我国产前染色体核型分析的室间质评调查结果分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(4): 483-486.
- [6] Weng B, Li X. An external quality assessment scheme for prenatal detection of rare chromosomal abnormalities [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(21/22): 1721-1724.
- [7] Held K, Eiben B, Miny P. The long-term effect of external quality assessment on performance in service cytogenetics [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000, 91(1/4): 124-127.
- [8] Cooley LD, Mascarello JT, Hirsch B, et al. Section E6. 5 of the ACMG technical standards and guidelines: chromosome studies for solid tumor abnormalities [J]. *Genet Med*, 2009, 11(12): 890-897.

(收稿日期:2016-01-16 修回日期:2016-04-03)

代医学, 2014, 20(16): 46-46.

- [8] Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1): 153-159.
- [9] Kayardi M, Icagasioglu S, Yilmaz A, et al. Serum leptin levels and malnutrition in patients with chronic renal failure [J]. *Saudi Med J*, 2006, 27(4): 477-481.
- [10] 朱征西,陆绍强,梁碧琴,等. 不同的血液净化方式对维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. *中国血液净化*, 2011, 10(1): 18-21.
- [11] Shahbazian H, Atrian A, Yazdanpanah L, et al. Anti-inflammatory effect of simvastatin in hemodialysis patients [J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2015, 10(1): e17962.
- [12] 杨永军. 血液透析联合血液灌流治疗尿毒症的临床疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(13): 105-106.
- [13] 苏军霞,刘天喜,滕铁楠,等. 不同血液净化方式对慢性肾衰竭血液透析患者  $\beta(2)$ -微球蛋白、瘦素清除率及透析充分性的影响 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2010, 36(1): 69-73.
- [14] 李香玲,孙桂玲,袁红英,等. 不同血液透析方式对慢性肾衰竭患者认知功能,生活质量及营养状况的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(2): 149-151.

(收稿日期:2016-01-13 修回日期:2016-03-31)