

临床质谱实验室发展中的机遇与挑战

邱玲¹ 张钧² 周洲³ 周伟燕⁴ 刘华芬⁵ 马晓丽¹ 潘柏申⁶

¹中国医学科学院北京协和医院检验科,北京 100730;²浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科,杭州 310016;³国家心血管病中心中国医学科学院阜外医院实验诊断中心,北京 100037;⁴北京医院国家老年医学中心国家卫生健康委临床检验中心中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730;⁵杭州凯莱谱精准医疗检测技术有限公司,杭州 310000;⁶复旦大学附属中山医院检验科,上海 200032

通信作者:潘柏申,Email: pan.baishen@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 质谱技术凭借其高灵敏度、高特异性、可同时检测多个化合物等优势,备受临床检验专家的关注并广泛应用于临床检验实验室。近年来,质谱技术在病原微生物鉴定,微量元素及重金属、小分子激素、维生素、氨基酸、多肽和蛋白质的检测,治疗药物监测以及中毒物质筛查等领域不断取得重要成果。为深入探讨质谱技术进入临床实验室所带来的机遇和挑战,中华检验医学杂志特邀来自检验医学领域的知名专家,围绕质谱技术在临床实验室中的定位、质谱技术对临床实验室的发展和改善、质谱检测结果解读面临的挑战、临床质谱实验室运营管理面临的挑战以及临床质谱实验室改进方法等议题发表他们的经验和看法。专家们一致认为,质谱技术的引入为临床实验室和科研带来了新的发展方向 and 机遇,同时也面临样本前处理难度大、质谱技术成本高且操作复杂、数据处理和解读复杂、标准和规范的缺乏及质谱收费问题等一系列挑战。

【关键词】 质谱分析法; 临床实验室技术

Development of clinical mass spectrometry laboratories: opportunities and challenges

Qiu Ling¹, Zhang Jun², Zhou Zhou³, Zhou Weiyan⁴, Liu Huafen⁵, Ma Xiaoli¹, Pan Baishen⁶

¹Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Clinical Laboratory, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310016, China; ³Center of Laboratory Medicine, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China; ⁴National Center for Clinical Laboratories, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Hospital/National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; ⁵Hangzhou Calibra Diagnostics Co., LTD., Hangzhou 310000, China; ⁶Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Pan Baishen, Email: pan.baishen@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Clinical application of mass spectrometry technology has attracted the attention of clinical laboratory experts due to its high sensitivity, high specificity, and capacities of simultaneous detection of multiple compounds. In recent years, mass spectrometry technology has made significant achievements in the fields of identification of pathogenic microorganism, detection of trace elements and heavy metals, small molecule hormones, vitamins, amino acids, peptides and proteins, as well as therapeutic drug monitoring (TDM) and poisoning drugs screening. In order to further clarify the opportunities and challenges brought by this complex mass spectrometry technology in the field of clinical laboratory, the Chinese Journal of Laboratory Medicine invited

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240111-00021

收稿日期 2024-01-11 本文编辑 干岭

引用本文:邱玲,张钧,周洲,等.临床质谱实验室发展中的机遇与挑战[J].中华检验医学杂志,2024,47(3):216-223. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240111-00021.



experts and scholars of laboratory medicine to share their experience and opinions on related items focusing on the positioning of mass spectrometry technology in the clinical laboratory, the development and improvement of the clinical laboratory by mass spectrometry technology, the challenges of interpreting mass spectrometry test results, the challenges of operating and managing clinical mass spectrometry laboratories, and ways of improving the application of clinical mass spectrometry laboratories with this technology. Agreement was achieved in that the introduction of mass spectrometry technology into the clinical laboratory could bring new directions and opportunities for clinical testing and research, and also is associated with a series of challenges such as the difficulty of sample pretreatment, the high cost and complexity of mass spectrometry technology, the complexity of data processing and interpretation, the lack of standards and norms, and the issue of determining the price of mass spectrometry examinations.

【Key words】 Mass spectrometry; Clinical laboratory techniques

临床检验在不断追求更高的灵敏度、特异性和准确度等分析性能的过程中,密切关注分析检测技术的革新和迭代,而质谱技术则是近 10 年在临床检验领域应用的热点技术之一。微生物专用基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)在病原微生物鉴定中的应用,液相色谱-串联质谱技术(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)在小分子激素、维生素、氨基酸检测及治疗药物监测和中毒物质筛查中应用及电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)在微量元素检测及重金属元素中毒筛查中的应用均被临床医生广泛关注,近 2~3 年质谱技术在核酸、多肽、蛋白的定性、定量检测中的应用也成为新的聚焦点。与北美质谱技术临床应用发展进程^[1]不同的是,我国临床质谱实验室在项目设置及运行管理方式上均有其独特性,特别是国家药品监督管理局近几年百余种质谱相关 II、III 类体外诊断(in vitro diagnostics, IVD)注册试剂的出现,也预示着临床质谱在中国的发展模式可能与欧美存在很大的不同。在此,临床检验和质谱应用专家将探讨质谱技术在临床检验医学发展中的机遇和价值,并讨论了目前中国在该领域内仍然需要面对的问题以及对未来的展望。

议题一 质谱技术在临床实验室中的定位

张钧教授(浙江大学附属邵逸夫医院) 我认为临床质谱技术在临床实验室中的角色,机遇大于挑战。液相色谱串联质谱是一个非常好的技术平台,在我们实验室更是作为一个临床检验实验室的亚专科来建设。虽然以往其在科研方面有很出色的表现,比如标志物的筛选,但从临床实验室角度出发,质谱技术的应用更应侧重于解决临床问题。

就像做微生物鉴定的 MALDI-TOF MS,实现了细菌鉴定的报告周期从 16~18 h 缩短到 2 h,其应用价值受到广泛关注。解决了对低浓度甾体激素、抗生素药物、代谢物检测等方面的临床问题。此外,在科研上,质谱技术对蛋白质以及代谢物的分析均展示了很好的研究方向,所以我觉得在质谱平台上,科研和临床并存,但以临床为主。与免疫学技术相比,两种技术不可替代,应相互并存,充分发挥其不同的性能优势,为临床创造价值。

周洲研究员(中国医学科学院阜外医院) 我觉得从技术上看,质谱技术和二代测序非常类似,可以兼顾科研与临床,而且现在越来越多的指南也引入了质谱检测。不过放眼国内,我认为临床质谱技术还处于初级发展阶段,国内的临床实验室对自动化和通量这两方面的要求非常高,相信这样的市场需求也会促使厂家向这方面持续努力。目前质谱技术的应用主要集中在科研层面。虽然有些人认为只要在科研领域使用这一技术就足够了,但我认为需要更多的创新。例如,国内应用化学发光技术的厂家竞争激烈,仪器分析速度和自动化程度不断提高,才能更好地应用到各实验室中,如果质谱技术不能满足目前的技术要求,将很难在一般实验室中推广。因此,我们需要不断创新,以使质谱技术能真正落地并广泛应用。

周伟燕副研究员(国家卫健委临床检验中心) 质谱技术作为目前精准检测技术之一,在临床实验室中发挥着不可替代的作用。从室间质量评价(external quality assessment, EQA)的角度来看,我们可明显地观察到检测技术不断更新迭代。多年前,放射免疫法在临床实验室中扮演了重要的角色,但现在已很少出现在 EQA 计划中,并且无法满足 EQA 分组的要求。与此相反,临床质谱实验室的参与数量逐年增加。基于质谱本身的诸多优势,



其在临床中得到了广泛推广和使用。在临床检验领域,三重四级杆质谱最早被用作参考方法,近年来逐渐应用于临床检测中。质谱技术能够弥补免疫方法的不足,可检测那些目前临床上有需求但免疫法无法测量或测量结果不准确的项目。因此,质谱技术通常被视为一种可靠的“金标准”,用于确认检测结果或改进现有免疫法的不足。如果临床质谱技术能有效实现计量溯源和质量管理,那么质谱更易于实现标准化,并可在全球范围内推广使用。举例来说,在建立我国人群甲状腺功能项目的参考区间时,我们注意到不同厂商提供的参考区间存在差异,因此需要单独建立适用于各个系统的参考区间。然而,对于很多项目而言,如果质谱技术采用具有明确溯源信息的校准品,在实验室做好质量管理以确保结果的准确性,通常情况下检测结果能够溯源到国际单位制(SI单位)且更加准确。因此,一旦用质谱技术建立了参考区间或临床诊断切点,从某种意义上说(不考虑人群的差异),其结果可以在不同时间和空间实现互认。

刘华芬教授(杭州凯莱谱精准医疗检测技术有限公司) 在我的职业生涯中,见证了质谱从科研、药物研发到临床应用的全过程,不同的发展阶段下,质谱技术发挥着不同的作用。除了以上各位专家提到的优势外,我想再补充说3个核心优势。首先,质谱技术具有独特的参考区间优势。与免疫方法检测不同,质谱技术可对目标物质进行绝对定量,一旦建立了参考区间,可在不同的质谱仪器、不同医院和实验室间通用,从而避免重复检测带来的医疗资源浪费。其次,质谱技术还可实现多个目标化合物的联合检测,覆盖不同类型的目标物质。这种联合检测的优势在于最大程度减少患者进行多指标检测时所需的单次采血量,对儿童、体检人群及受多种慢性疾病长期困扰的患者来说尤为重要。此外,多指标联合检测还能同时对人体代谢通路中的底物和代谢物进行检测,及时反映代谢酶的活性反应,从而为精准诊断提供丰富可靠的临床数据。根据权威的美国新发布的第16版全球IVD行业报告数据显示,到2028年,质谱技术在IVD领域的市场占有率将提升至10.2%,成为全球IVD行业的第四大细分市场。因此,我认为质谱技术会成为临床实验室中一个非常重要的技术平台,可解决免疫交叉反应及低灵敏度问题,与生化免疫技术形成互补关系。同时实现新指标临床实验室自建方法检测(laboratory developed tests, LDT)项目快速落地,样

品前处理技术突破,及仪器全自动化升级,有望替代更多传统的生化免疫检测。

议题二 引进质谱技术后,实验室在哪些方面得到了发展和改善

潘柏申教授(复旦大学附属中山医院) 在决策引入任何一项医学检验技术或检测项目时,我们首先要考虑的是能否满足本单位临床医疗工作需要。只要是能有助于提高临床医疗工作的医学检验技术或检测项目,我们都应积极探索并加以应用。经过10年的临床应用,复旦大学中山医院检验科质谱平台在维生素D、儿茶酚胺代谢产物、甾体激素、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和治疗药物监测等方面,为临床提供了更多、更科学准确的检测结果。这些结果为临床医疗决策提供了更有价值的信息,从而在更大程度上满足了临床需求,并有助于提高临床诊疗水平。检测水平的提升也促进了检验医学的进步。我们的体会是,与临床合作形成了共赢局面。

广泛应用临床质谱技术需要专业人才的支持。目前医学检验专业教育中尚未充分安排相关课程,因此可采取两种措施,一是吸引分析化学等相关专业的本科生或研究生加入,二是从医学检验专业毕业的人员中甄选并进行相关培训。从事临床质谱检测的技术人员应迅速学习并掌握临床质谱检测的基础理论知识和实践操作技能。他们还应积极学习其他检测实验室和同行的先进理念和宝贵经验,勇于实践,并认真总结工作经验,努力提高自己的理论水平和实践能力。我相信通过一段时间的努力,我们一定可以逐步培养出具备一定理论水平和实践能力的临床质谱检测人员队伍。

邱玲研究员(中国医学科学院北京协和医院) 我们实验室在2012年9月安装了第一台LC-MS/MS和ICP-MS仪器,在2014年1和3月分别发出了我们基于质谱检测的第1份25-OH D₂和25-OH D₃检测报告和血清碘和尿碘检测报告;直到今天我们已经可以准确定量检测100余种小分子生物标志物和药物,筛查近千种毒物、药物,并已经初步开展了大分子半定量检测。平台发展带来最大的改善是解决临床问题的能力大幅度提升,并得到临床医生认可。

首先,我们能越来越多地检测既往“测不准”或“测不了”的项目,为疑难罕见病诊断提供更有力的实验诊断证据。例如,目前化学发光法检测25-OH D普遍存在对25-OH D₂回收不佳的问题,造成总



25-OH D 结果偏低,而 LC-MS/MS 可实现同时检测 25-OH D₃和 25-OH D₂,客观评估补充效果,降低医疗风险。针对罕见病肾上腺脑白质营养不良开展的血清极长链脂肪酸(C22:0、C24:0 以及 C26:0)检测,以及先天性肾上腺皮质增生症的鉴别诊断和分型(21-羟化酶缺陷、11β-羟化酶缺陷、17α-羟化酶缺陷及细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷症等罕见分型)开展的 24 种内源性类固醇激素检测等,解决了常规生化、免疫方法无法检测的问题,得到我院内分泌主任的高度评价,认为检验科质谱平台的建设发展为内分泌医生插上了翅膀。

第二,质谱技术的临床应用可帮助实现更合理和有效的诊疗路径。免疫法检测虽然通量高但是会受到非特异性物质干扰,假阳性结果会造成错误诊断和过度干预,所以其更适合做初步的筛查。对通量较低但结果更加准确的质谱技术来说,则更适合结果的最终确认,如原发性醛固酮增多症和高雄激素血症的筛查,免疫法可用于较大群体的初步筛查,质谱检测则用于阳性结果的最终确认。

第三,对应急突发事件解决能力的提升。基于成熟免疫方法的临床应急方法开发方面受到限制,而质谱技术由于具有非常灵活的方法开发能力,在应对临床突发事件,包括急诊中毒药物筛查、重金属元素筛查等,体现出巨大的优势。

基于以上,我认为质谱技术进入临床的最大贡献是提升了临床精准诊断能力。

张钧教授 质谱技术确实解决了很多临床需求。以我院男科为例,我们引进了一位专家,并配备了多个项目,其中包括游离睾酮的检测。通过迅速采用质谱技术进行这项检测,目前已在临床广泛应用。此外,抗生素药物浓度检测也为感染科及时提供了相关报告。在学科建设方面,2021 年我们科获批成立了浙江省医学精准检验与监测重点实验室,其中一个主要方向就是质谱技术平台,基于此,我们还可招聘 10 名科研人员,大大促进了我们整个检验科的学科建设。

周洲研究员 我认为满足临床需求一定是我们检验科的出发点,我们的职责是要协助临床实现精准诊疗,而质谱技术也被写进了很多临床诊疗指南中,并且其应用趋势也明显增加。对于学科建设,其根本点是科研创新。科研创新离不开新的技术平台,采用常规检测方法很难产生突破性的研究成果,但基于新技术平台,则有机会作出创新,而目前质谱检测最有可能推动检验学科发展。

周伟燕副研究员 临床检验中心主要工作是开展全国 EQA 计划并推进标准化。质谱技术在 EQA 中发挥着重要作用。例如,美国疾病预防控制中心采用 Abell-Kendall 法(简称 AK 法)建立了胆固醇参考方法,在全球开展了血脂标准化计划。但同位素稀释质谱法测定胆固醇的参考方法的建立,可明显看到 2 种方法的检测结果存在差异。由于干扰物的存在,AK 法比质谱参考方法结果约高 1.6%,质谱法更准确。但很多流行病学研究和胆固醇试剂溯源到 AK 法,因此美国疾病预防控制中心一直保持 2 种参考方法并存。从国际趋势上分析,目前绝大部分参考方法是基于质谱原理建立的,这在很大程度上解决了临床溯源和检测正确度的问题。另外在全球 EQA 中,常规 EQA 计划是主流的 EQA 形式,我国也一样。但自从建立质谱项目的参考方法和参考实验室网络后,我们陆续开展了 30 多种项目的正确度验证计划(公认的“最理想”EQA 形式),在全球范围也是处于领先水平,这也是质谱技术为我们带来的一个优势。此外在人才培养方面,临床检验中心也通过大会宣传、培训、编写标准和专家共识等,普及质谱技术,鼓励大家学习,为临床实验室培养和输送人才。

刘华芬教授 几位专家从医院的视角对质谱技术给了非常全面的介绍,我将从第三方医学检验角度来介绍。在国内,新的筛查项目最早将质谱技术应用到临床,2009 年金域检验首先引进质谱技术并应用到更多的临床检测领域。我们团队从 2017 年开始为迪安诊断公司建立质谱实验室提供技术支持,截至目前,其实实验室已实现了多通道、自动化样品处理,信息化等功能,最大的单一实验室年检测量已接近 200 万例样本,包括 200 多种检测项目,涉及临床营养、内分泌、药物浓度及蛋白类激素等新项目。目前第三方区域型实验室已开始开展质谱检测技术,以满足临床需求。其中最具有挑战的就是标准化问题,我们每年积极参与临床检验中心的 EQA 计划,此外,内部还建立了多个实验室间比对计划,尤其是在新项目开展初期会和国内大型三甲医院的结果进行比对。另外,学科发展有优势的医院也正在积极开展质谱技术培训,以推动该行业的发展。

议题三 质谱检测结果解读面临的挑战

潘柏申教授 国内 LC-MS 临床应用开展时间相对较短,尚处于起步阶段,还存在很多不足之处,与国外先进水平相比尚有不小差距。采用临床质

谱技术能够提供更科学和精准的检测结果。当质谱检测结果与患者的生理病理以及病情变化相一致的时候,更能体会到质谱检测的结果能对医疗决策(包括临床诊断、疾病分类、危险分层、病情监测、疗效判断、预后评估)提供极具价值的重要信息。

临床质谱检测技术应用后,由于检测结果更加精准,常用的参考区间和临界值可能不适用于临床质谱检测的结果,因此有必要与临床医生密切合作,建立适用于临床质谱检测结果的参考区间和临界值。

邱玲研究员 第一个挑战是受限于实验室空间有限、设备耗材昂贵、项目多、检测复杂程度高等,造成了目前质谱的检测通量不能满足临床医生对更短周转时间(turn around time, TAT)的需求。例如,对于我们常规的一类固醇激素项目,检测的频率最快为2次/周,鉴于某些样本可能需要复查,我们承诺的TAT为7个工作日;儿茶酚胺项目为1次/d,但考虑到仪器故障等问题,承诺的TAT为3~5个工作日,这尚不能满足临床常规诊疗的需求;另外,急诊科在对中毒药物筛查方面对TAT的要求更高,需要提供7×24 h的服务,并要求最短时间出报告。这就要求我们必须更好地协调现有的仪器资源,减少故障率并提高技术人员的专业技能水平。第二个挑战是控制检测前影响因素。由于质谱检测的项目大多是特殊项目,更容易受检测前因素的影响,例如儿茶酚胺、醛固酮、肾素活性等的检测,会受到饮食、药物、情绪、采血体位等因素的影响。当质谱方法的检测结果与临床表现不符时,应考虑检验前因素对检测结果的影响。质谱作为精准检测技术对检验前的因素控制要求更高。第三个挑战是检验结果的解读方面,质谱能同时检测多种被测物,同时也增加了临床报告的复杂性。虽然我们借助非常直观的代谢通路的呈现方式报告24项类固醇激素谱的结果,帮助医生更有效的解读报告、更精准的诊断,但上下游激素呈现不同变化规律,与临床症状不符的情况也常存在。更多的结果提供了更多信息,但同时也带来了结果解读的更大挑战,同时也会成为我们探索的新问题。

张钧教授 在我们医院遇到的挑战是质谱通量以及TAT问题。通量问题体现在2个层面,一是大多数实验室的质谱仪器数量有限,难以满足临床的检测需求。针对TAT要求较高的情况,我们采取在自己实验室检测的方式。而对于其他情况,我们则会借助与第三方实验室合作的方式来满足临床

需求。二是可以“一管多量”,即多指标检测,这种方法具有很多优点,但也存在一些问题。例如,在内分泌激素检测方面,由于其与临床问题之间的关联比较明确,因此容易被接受。然而,对于维生素类项目来说,其临床意义相对不太明确,这就导致临床医生更倾向于选择更加灵活简单的检测方法。因此,这种方法具有双刃剑的性质。未来,我们需要不断探索和实践,以确定如何更好地满足临床需求。第二个挑战体现在TAT上,临床医生对疑难疾病的诊断对TAT要求不高,但对于需要持续监测类项目,比如血药浓度监测,临床医生对TAT的要求较高。为了解决这些问题,我们尝试建立时间模型。这种时间模型可以根据患者的具体情况和用药方案设置相应的监测时间点,并在接近监测时间向临床医生发出提醒。

刘华芬教授 第三方实验室相比医院而言,因为存在样本运输的时间,面对TAT的挑战更大。区域检验中心可以完成对当地及周边地区的样本检测的及时反馈以满足缩短报告时间的临床需求。另外,目前还存在的挑战是中国人群的参考区间问题。随着新项目的开展,因国内无数据积累,大多数时候实验室会沿用北美人群的参考区间,但由于人种的差异,这个参考区间不一定适合中国人群。因此,我们需要一起努力建立我国人群的参考区间。对于多指标联检,目前临床医生还是比较习惯于现有的检测项目及相应技术的参考区间,当检测方法的改变带来了参考范围的变化时,临床医生也需不断更新知识。因此在多指标联检这把“双刃剑”下,未来整合数据报告的人工智能开发是必不可少的。

周洲研究员 质谱实验室在现有人员配置及当前实验室条件下,能够做到当前水平已相当不易,检验人员想办法尽可能满足临床需求,包括项目的研发、缩短TAT等。大部分实验室很难有扩充实验室,增加设备、人员等机会,这是个很现实的挑战,因此呼吁厂家要进行大力研发。例如,生化免疫以及二代测序技术的应用在中国厂家参与后,其仪器的更新迭代速度明显加快,以适应中国市场。比如,华大基因加入质谱检测技术研发后,技术水平不断提高,可满足临床需求,而且大通量、小通量或即插即用仪器均可灵活选择。只有这样才能真正满足大家提到的各种问题与挑战,才能发挥质谱的更大价值。

周伟燕副研究员 目前临床质谱技术检测结果不一致的问题非常突出。我们的调查结果显示,



不同的质谱实验室之间检测结果差异很大,尤其是对于未开展 EQA 计划的项目。一般情况下,第一次开展 EQA 计划时,各实验室结果非常不一致,但质谱方法有一个优点是更易通过 EQA 计划实现标准化,因此经过正确度验证计划的评价监督和实验室改进,经过几次 EQA 后,实验室间的结果差异会得到明显改善。这也对 IVD 厂家提出了更高的要求,需要为临床实验室研制出更稳定、准确的试剂盒产品。另外一个挑战是质谱方法同其他方法(如免疫法)的结果不一致的问题,尤其是醛固酮的检测,2 种方法学的结果差异非常大。临床医生习惯根据免疫方法结果进行筛查和诊断,当我们给出更为精准的质谱检测结果时反而让临床医生不适应。虽然结果更加准确,但在临床的正确应用还需要一个逐渐适应的过程。我们需要加速对质谱法配套的参考区间和诊断切点的研究,以期为临床提供更为可靠的诊断依据。这对临床诊断非常重要,需要各方面共同努力去完善质谱法在临床应用中的相关数据。

议题四 临床质谱实验室运营管理面临的挑战

潘柏申教授 在临床质谱检测技术推广应用的过程中,我们仍面临着诸多挑战,如设备成本高昂、方法标准化、人员短缺以及管理模式的限制等。在今后的工作中,我们要共同努力,不断创新,妥善解决这些难题。临床质谱技术与医学检验其他亚专业(如临床基础检验、临床生化检验、临床免疫检验等)相比,有许多不同之处。作为一个新的亚专业,我们不能简单地套用以往其他亚专业的管理模式,而是要积极探索和逐步建立、不断完善适合临床质谱检测的管理和运行模式,包括检测要求、质量管理、人员培训、仪器使用和维护要求、实验室环境要求等。一方面应该向先进实验室学习,同时努力探索适合自己实验室特点的模式;不宜过度强调千篇一律。另一方面,在检测标准化和结果一致性方面,应根据自身的状况,采用更具实践性和可操作性的标准化和一致化方案。

张钧教授 我们实验室把质谱检测作为一个独立的专业组进行配置,包括人员、部门架构等。除了微生物的 MALDI-TOF MS 之外,均基于这个亚专业的建设来管理,这样会有比较清晰的设置,包括有主管、技术专家、技术员等。因此任何一个亚专业遇到的问题,在质谱检测都会遇到,甚至会更加凸显。比如在新项目的开展方面,质谱检测项目

比生化免疫项目的开展要困难的多。检验人员掌握质谱技术的能力比较弱,还需不断学习。第二个就是质量控制方面,对于质谱检测这个新生事物,大多数情况下仍欠缺标准认识,我们实验室依靠 EQA 来管控质量,另外也会与第三方实验室进行结果比对来确保日常检测结果的准确性。第三是质谱的配件不能及时更换问题,如果实验室有几台质谱仪器,其故障维修,维护保养对 TAT 影响较小,但是对于只有 1~2 台仪器的实验室,则会影响结果的报告时间。

邱玲研究员 现阶段质谱实验室运营中最大的挑战是临床质谱技术合规性问题。虽然中国借助医疗器械注册路径已经极大促进了临床质谱技术的快速推广,但面对疑难罕见病的特殊检测需求时,寻找现有的 IVD 解决方案比较困难,常需要 LDT,而 LDT 所使用的设备也会存在无医疗器械注册证的情况。比如,新生儿遗传代谢病筛查,对初筛阳性结果进行确认而使用的气相色谱-质谱联用仪,淀粉样变分型诊断用到的静电场轨道阱质谱仪等目前还未获得医疗器械注册证。第二个是检测项目收费的限制。目前临床质谱检测仍以 LDT 为主,在制定收费标准时会受到很大限制。另外,有些疑难罕见疾病项目的检测,由于样本量有限,实际的检测的成本远远高于收费标准。针对这个挑战,应充分考虑多方合作,以最低成本为患者提供更优质的临床服务。第三,标准化检测问题。质谱检测是公认的精准检测方法,精准检测的核心是标准化。标准化涉及检测的多个环节,包括参考方法的建立、标准物质或质控品的研制,以及参与国际和国内 EQA 项目等。每个小细节的疏漏都可能导致检测结果的偏差,比如标准品配制过程中需要考虑分子式是否为加盐形式。而目前在标准品说明书中的浓度或者质量并没有明确标识出是否含盐,在实际使用过程中用户根据经验判断是否基于含盐形式进行浓度换算,导致不同实验室间的检测结果有较大的偏差。这也很好地证明了 EQA 项目的价值和意义。通过比对发现检测结果不一致的原因,消除差异,实现检测结果的一致化。只有实现检测标准化和一致化后再去建立质谱法检测的参考区间才有意义。

周洲研究员 当前的发展阶段,每个实验室检测项目侧重的方向差异较大。每个实验室都需要根据自己医院的特点、临床的需求来合理设置实验室检测项目,制定符合自身特点的管理规范。在临



床质谱实验室的起步阶段,仪器、耗材、人力成本非常高,为了满足临床诊疗和学科发展的需求,不能简单用成本回报来衡量。

周伟燕副研究员 临床质谱的发展确实面临一些问题,首先是收费的限制。以儿茶酚胺为例,起作用的物质是甲氧基肾上腺素、甲氧基去甲肾上腺素和 3-甲氧基酪胺,但目前按照 3 个原型化合物(肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺)收费。从临床质谱检测项目收费的角度,需要临床质谱行业的专家参与检测项目收费标准的定价,对有用的项目进行合理收费。另外一个问题是仪器的维护成本比较高,仪器维护费用批复延迟,可导致仪器长时间处于宕机状态,实验项目无法正常开展。即使购买维修保养合同,由于仪器厂商配备的维修工程师人数有限,等待维修时间长达 1~2 周。质谱技术在临床推广应用时需克服维护保养方面的问题,不能完全依赖于质谱仪器公司,应发展第三方服务公司,及时提供维护保养服务,保证仪器始终处于正常状态。

议题五 临床质谱实验室的改进方式

邱玲研究员 第一,硬件打底。要明确临床质谱检测平台定位,准确阐述质谱检测的优势以及临床应用;提前做好质谱检测平台的空间规划,保证更长远的发展不受实验室空间环境的限制,这是我们改善临床质谱实验室的硬件基础,也是临床质谱检测取得长足发展的前提。第二,软件支撑。质谱技术需配备专业技术人员,在学科平台建设快速发展时期,要培养及引进关键技术人才。以培养质谱技术方向的专业人才为主线,同时吸纳其他专业的优秀人才。在我们实验室质谱检测平台建立和快速发展的关键时期,来自临床检验、药学、空间组学研究方向的技术人才的加入为平台的快速发展发挥了关键作用。第三,自动化升级。我们在自动化解决方案上也取得了一定进展,首次报道了基于自动化磁珠技术同时提取性质差异较大的不同物质的方案,并且我们实验室检测的多个临床常规项目,包括维生素 A、维生素 E、25-OH D₂、25-OH D₃、儿茶酚胺、类固醇激素等,已转移到质谱检测自动化平台进行前处理,极大地减少了手工操作的步骤,实现了前处理过程的半自动化,为轮转岗位人员快速掌握标准化操作奠定了基础。这是目前临床质谱技术发展的趋势,未来一定会实现半自动化向全自动的转变,并且会实现与生化分析仪的整合。同时,我们还应关注国产自动化质谱技术的飞

速发展,未来也许会在自动化质谱技术领域遥遥领先。第四,专家共识和指南作为引领。目前临床质谱仍处于 LDT 为主的发展阶段。由于质谱技术的复杂性,亟需统一的标准来规范临床质谱的检测结果。由于质谱技术的复杂性高,指南的编写非常困难,尤其是针对方法学本身的指南。由于前处理方法、采用的检测仪器、检测方法的不同等,针对具体方法的指南很难有统一标准推荐给大家使用。

综上,基于仪器和空间的硬件打底、人才的引进、技术的更新、专家共识的引领,临床质谱实验室将会有更加辉煌的明天。

张钧教授 推进质谱技术在临床的应用需要多个层面的共同协调。首先是专业技术人员方面,包括医院临床检验的人员,IVD 仪器厂家应用工程师,从事方法开发的技术人才,需要具备寻找相关质谱技术人才的能力,并积极协调合作。其次是协调经费的使用,在有限的经费条件下,需选择最匹配自己医院临床需求的质谱仪器。此外,为实现检测结果的一致性,质谱技术 IVD 产品化是未来的发展趋势。如何真正实现质谱技术的 IVD 产品化,是值得探讨的。最后是国产质谱技术自动化方面,需要政府、企业、医院、检验工作人员共同推进。总之,我们应基于质谱技术适用的范围将它的作用发挥到极致。

刘华芬教授 临床质谱行业的发展需要重点关注以下几点。首先是人员方面,要搭建质谱技术人员梯队。临床质谱涉及临床检验、分析化学、药学等多学科交叉,我们需要关注相关技术人才的引进,并构建适合交叉学科人才的职业发展路径和晋升渠道。第二是临床指南方面,不仅需要从检验的角度来制定指南和共识,推动标准化和参考区间建立,同时也需要临床学科的带头人从临床诊断项目组合设计、切点值等角度编写指南或共识,这样才能够更有效推进质谱检测项目在临床的推广应用。第三是临床质谱实验室的质量控制,质谱技术虽然是检测小分子的金标准但也面临一些挑战,例如得到准确检测结果必须有稳定的仪器,量值溯源的标准品、可靠性的方法学及严格的日常质量管理体系作为基本条件。

周洲研究员 临床质谱检测作为检验学科发展的一个重要方向,需要投入更多的人员、经费、空间等资源,尤其是相关技术人才资源的投入。目前,由于质谱技术本身的复杂性,有意愿从事临床质谱检测方向的技术人员很少。此外,从其他专业



引进专业的技术人才也更加困难。临床质谱学科需要在各个层面进行更多的资源投入,获取更多的帮助,共同推进行业的发展。

周伟燕副研究员 临床质谱行业的发展需要关注以下几点。首先是吸引更多的交叉学科人才,以更加快速、有效地解决质谱技术应用中的问题,降低质谱技术应用门槛,促进质谱检测在临床实验室的广泛应用;其次是需要实现仪器的自动化,另外尽早实现临床质谱仪器的国产化。国产化质谱仪器的性能如果能够达到进口仪器的水平,同时价格更加优惠,一定能极大促进质谱技术在临床的推广应用。此外还有标准品和质控品的问题。我们分析 EQA 结果发现,很多实验室结果不具有可比性的原因是采用的标准品有问题。尤其是治疗药物监测项目,由于缺乏能够溯源的标准品,实验室之间的检测结果相差很大。调查发现,一个原因是单位换算问题,另一个是有些实验室未采用标准品,而是使用其他项目的校准曲线进行定量检测。因此,标准品尤其是具有明确溯源信息的标准物质的研制一定要满足质谱检测的需求。除了校准品,在检测过程中还要定期使用具有互换性、有明确赋值的第三方质控品或有证参考物质。除此以外,提高 EQA 计划在临床质谱标准化检测中的监督和改进作用也至关重要。但目前 EQA 项目滞后于临床实验室的方法开发,所以需要多方共同努力。在无

EQA 计划时,有条件的实验室也可通过实验室间比对,保证检测结果在不同医疗机构间具有可比性,助力实现我国精准检测和检验结果互认。

潘柏申教授 展望未来,LC-MS/MS 临床应用将继续不断发展,并实现技术突破和应用拓展。IVD 厂商、医疗检测实验室、专业技术人员、管理部门和政策等多方面因素都可能影响临床质谱检测技术的应用。我们要加强与相关临床学科的沟通、推动临床质谱应用经验学术交流、管理经验交流的开展。

我们相信,凭借众多专家学者和广大检验同仁的共同努力,临床质谱技术将为医学检验带来更多的可能性和更好的成果。努力推广临床质谱检测技术,虚心学习国内外的先进理念和经验,认真研究、勇于实践临床质谱检测技术,才能更好地应用和发展。在努力探索和实践过程中,勤于学习,敢于面对问题,积极探索解决问题的方法,加强与相关方面的沟通,促进同行之间的交流和协作,携手共创临床质谱应用的美好未来。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jannetto PJ, Fitzgerald RL. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory[J]. Clin Chem, 2016, 62(1):92-98. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248146.

中华医学会

