

《¹³C 呼气试验分析仪校准规范》

(制定)

编制说明

中国计量科学研究院

2024 年 12 月

¹³C 呼气试验分析仪校准规范

编制说明

一、 任务来源

《¹³C 呼气试验分析仪校准规范》制定任务由市场监管总局下达，归口技术委员会为全国医学计量技术委员会（MTC23），下达时间为 2023 年 6 月 21 号，计划项目序号为 MTC23-2023-03，由中国计量科学研究院、重庆市计量质量检测研究院潍坊市计量测试所、山东省计量科学研究院、河北省计量监督检测院共同承担规范制定工作。

二、 规范制定的目的和意义

幽门螺杆菌是一种革兰染色阴性微需氧菌，自 1982 年，澳大利亚科学家 Warren 和 Marshall 首次从人胃内活检标本中分离出幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)以来，幽门螺杆菌的检测和研究备受关注。早在 1994 年，幽门螺杆菌就被世界卫生组织（WHO）国际癌症研究机构(IARC)列为人类胃癌 I 类(肯定的)致癌原。据统计，全球幽门螺杆菌人感染率大于 50%。2023 年 6 月，中国疾控中心传染病控制所等单位发布的《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书，显示我国 Hp 人群感染率近 50%，不同年龄段人群感染率介于 35.4%~66.4%之间。幽门螺杆菌可导致多种消化系统疾病，如慢性胃炎、萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃肠息肉、胃癌等，约 90%的非贲门癌发生归因于 Hp 感染。在胃癌患者中，进展期胃癌 5 年生存率低于 30%，而早期胃癌治疗后 5 年生存率大于 90%，在我国近 7 亿人感染，全球近 40 亿人感染的情况下，开展幽门螺杆菌筛查、检测及根除治疗，预防和及时治疗胃癌，意义重大。

¹³C 呼气试验分析仪,也称作 DOB 分析仪、幽门螺杆菌 ¹³C 测定仪等（经市场调研，本规范涉及仪器设备主要有 ¹³C 呼气试验分析仪、¹³C 尿素呼气试验分析仪、DOB 分析仪、幽门螺杆菌 ¹³C 测定仪等），做为临床检测 Hp 的有效手段，市场保有量超 2 万台，其量值的准确直接关系到对受试者感染情况的判定，该类仪器量值的有效溯源对保障广大人民群众切身利益意义重大。

目前，该类仪器各生产企业采用与国外高精度 ¹³C 呼气试验分析仪测量值或者质谱测量值作比较的方法来定值，造成其溯源链不清晰，量值源头无法统

一，无可比性。随着 ^{13}C 呼气试验分析仪的普遍应用，国内各级医院、体检中心等医疗部门绝大部分配备 ^{13}C 呼气试验分析仪，保证该类仪器的量值可溯源和准确可靠，具有必要性和迫切性。

三、研究原则和依据

1. 本规范在研究制定中遵循以下基本原则：

- a) 本规范编写格式应符合 JJF1001-2011《通用计量术语及定义》、JJF1071-2010《国家计量校准规范编写规则》、JJF1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》等规范的规定。
- b) 本规范要与国家的相关政策、医疗卫生政策等相一致；
- c) 本规范要与已颁布实施的相关标准进行衔接；
- d) 本规范规定的技术内容及要求应科学、合理，具有适用性和可操作性。

2. 本规范研究编写的依据

在规范编写过程中，参考了 T/CAME 40-2021《幽门螺杆菌尿素 ^{13}C 呼气试验红外光谱法》、《幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家共识（2020年）》相关技术内容及术语定义。

四、规范研究内容

1 范围

本规范适用于 ^{13}C 呼气试验分析仪的校准。

2 引用文件

本规范引用了以下相关文件的术语条款、技术指标或测量方法：

T/CAME 40-2021 幽门螺杆菌尿素 ^{13}C 呼气试验红外光谱法。

《幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家共识（2020年）》。

引用 T/CAME 40-2021 幽门螺杆菌尿素 ^{13}C 呼气试验红外光谱法、幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家共识（2020年）中尿素呼气试验、DOB 的定义以及 DOB 的定义公式，参照计量技术指标，如示值误差、重复性的要求制定本规范示值误差、重复性指标要求。

3 术语和定义

3.1 尿素呼气试验（Urea Breath Test, UBT）

尿素呼气试验是采用核素标记的尿素，检测人体内幽门螺杆菌（H.pylori）感染的非侵入性方法。

采用 ^{13}C 标记尿素，检测人体内幽门螺杆菌的非侵入性方法即为 ^{13}C 尿素呼气试验（ ^{13}C -Urea Breath Test）。

以上定义参照幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家共识（2020 年）。

3.2 DOB 的定义

DOB 的定义参照 T/CAME 40-2021 幽门螺杆菌尿素[^{13}C]呼气试验红外光谱法

3.1 条款内容。

DOB 值 delta over baseline

样气 ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$) 浓度比超出本底气 ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$) 浓度比的变化量相对于 PDB (PDB 为美国南卡罗莱纳州白垩系皮狄组地层内的美洲似箭石标准物质中的常用 ^{13}C 丰度, 代表 ^{13}C 的天然丰度) 标准物质 ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$) 浓度比的千分数。

4 概述

主要介绍了分析仪的原理和结构组成，原理主要红外光谱法、质谱法、光声光谱法等。根据受检者服药前、后的呼气样本中 $^{13}\text{CO}_2$ 和 $^{12}\text{CO}_2$ 浓度比的变化量相对于 ^{13}C 天然丰度的变化量即 DOB(‰) 值，来判断是否感染幽门螺杆菌。

分析仪主要由样品采集单元、检测单元、信号采集单元、控制/分析单元组成。

仪器原理主要有红外光谱法、质谱法、光声光谱法等，其中红外光谱原理 ^{13}C 呼气试验分析仪因其价格合理、检测快速、体积小等优点应用尤为广泛。国产设备生产企业主要有深圳市中核海得威生物有限公司、北京万联达信科仪器有限公司、北京华亘安邦科技有限公司、广州华友明康光电科技有限公司、北京赛尔福知心科技有限公司等均为红外光谱法，进口设备有主要有质谱法和红外光谱法，但进口设备国内市场占比很小。

5 计量性能

5.1 计量性能参数制定

主要包括示值误差、重复性和漂移，示值误差是分析仪准确度的重要表征指

标，重复性是考察仪器随机因素对示值的快变化，漂移（量程漂移）是考察仪器在基线噪音、测量环境影响下较长时间示值的慢变化。考虑该类仪器主要被应用于医院、体检中心、疾控中心等医疗卫生部门，使用频率高，使用时间长，因此，非常有必要对上述计量特性进行校准和评价。参照 T/CAME 40-2021 幽门螺杆菌尿素^[13C]呼气试验红外光谱法中相关性能要求，并结合实验室检测该类仪器的检测结果（表 1），制定分析仪示值绝对误差不超过±1.5‰（主要针对低浓度点）或示值相对误差不超过±15%（主要针对较高浓度点），两者取绝对值大者。

制定分析仪重复性不不大于 0.3‰，零点漂移不超过 ±0.3‰；量程漂移不超过±1.5‰。

5.2 校准点的选择

参考国内外相关指南、建议，一般认为 DOB 值 4.0‰为判断幽门螺杆菌感染的分界值，低于 4.0‰，认为无幽门螺杆菌感染，为阴性；大于等于 4.0‰为阳性，即认为有幽门螺杆菌感染。基于以上原则，选定阴性区域 DOB 值为 2.0 为低点检测点，选择分界值 4.0‰为一检测点。参照 T/CAME 40-2021 要求，选择 8.0‰做为检测点。调研市场在用分析仪，绝大多数厂家将 DOB 为 10‰时的示值误差做为准确性判断依据，因此，选择 10.0‰做为检测点之一。对于幽门螺杆菌感染的判断，一般认为当分析仪测量 DOB 值远大于分界值时，数值意义不大，因此，选择 DOB 值为 20.0‰，做为高点测量点。

参照 T/CAME 40-2021 要求，对样本阳性指标“DOB 值在 4.0‰~8.0‰之间，样本偏差标示值应为 $-1.5‰ \leq DOB \leq 1.5‰$ ”。调研仪器生产厂家企业标准，以及其对出厂仪器检验要求，并对不同厂家和型号仪器进行试验验证，综合考虑，确定仪器测量 DOB（‰）的示值误差（±1.5 或相对示值误差±15%，按两者取绝对值大者）；

参照 T/CAME 40-2021 中对样本重复性要求，以及试验数据基础上，确定分析仪在 DOB 值 8.0‰时，重复性（10 次测量标准偏差）不超过 0.3‰；

分析仪使用时一般为连续测试，要求开机后每隔一段时间对分析仪进行质控，测试数据是否漂移，以此为目的，本规范制定零点漂移和量程漂移来验证分析仪的漂移是否符合使用要求。并制定性能指标要求为零点漂移不超过 ±0.3‰，量程漂移不超过 ±1.5‰。

表 1 分析仪计量性能试验数据

序号	型号规格	示值误差		重复性 ‰	漂移	
		标准 DOB 值 ‰	绝对误差/相对误 差		零点 漂移 ‰	量程 漂移 ‰
1	HY-IREXA	2.00	-0.40 ‰	0.2	0.2	-0.5
		4.00	-0.67 ‰			
		8.00	-0.87 ‰			
		10.00	-12.7 %			
		20.00	-9.4 %			
2	HY-IREXB plus	2.00	0.55 ‰	0.25	0.22	-0.56
		4.00	0.30 ‰			
		8.00	0.31 ‰			
		10.00	0.46 ‰			
		20.00	0.30 ‰			
3	HCBT-01	2.00	0.07‰	0.12	0.2	-0.4
		4.00	0			
		8.00	0.31 ‰			
		10.00	0.13 ‰			
		20.00	0.33 ‰			
4	HCBT-01	2.00	0.20 ‰	0.09	0.2	0.4
		4.00	-0.07 ‰			
		8.00	0.30 ‰			
		10.00	0.33 ‰			
		20.00	-0.13 ‰			
5	FANci3 plus	2.00	0.60 ‰	0.10	0.2	-0.4
		4.00	-0.10 ‰			
		8.00	0.30 ‰			
		10.00	0.43 ‰			
		20.00	-0.20 ‰			
6	WLD600C	2.00	0.53 ‰	0.40	0.2	1.2
		4.00	0.03 ‰			
		8.00	0.80 ‰			
		10.00	8.3%			
		20.00	12.2%			

7	HeliFANplus (FANci3)	2.00	-0.93 ‰	0.40	0.3	1.2
		4.00	0.43 ‰			
		8.00	0.57 ‰			
		10.00	13.3%			
		20.00	12.7%			
8	HY-IREXA	2.00	-0.93 ‰	0.24	/	/
		4.00	0.43 ‰			
		8.00	0.57 ‰			
		10.00	13.3%			

六 校准条件

6.1 环境条件

该类分析仪为医疗设备，根据医疗器械工作环境控制要求，本规范规定分析仪校准环境条件，温度：（10~30）℃；相对湿度：30%~70%；工作环境应无影响分析仪正常工作的电磁场及干扰气体，校准现场应保持通风并采取安全措施。

6.2 测量标准及其他设备

测量标准包括 CO₂/N₂ 气体标准物质、¹³CO₂/N₂ 气体标准物质、高纯氮气以及 ¹³C 呼气检测校准装置，其他设备包括减压阀及气体管路、集气袋。

1) CO₂/N₂ 气体标准物质，浓度20%mol/mol，相对扩展不确定度不大于1% ($k=2$);

一般人体呼气中二氧化碳浓度范围为3%~6%，¹³C呼气检测校准装置配置标准气体中二氧化碳气体浓度范围应该包含3%~6%，因此，规定CO₂/N₂ 气体标准物质浓度范围不小于3%mol/mol，根据¹³C呼气检测校准装置气体配置原理，综合经济合理、稀释比适用原则，推荐使用浓度值为20%的氮中二氧化碳气体标准物质。

下表列出部分在售氮中二氧化碳气体标准物质信息，研制单位包括中国计量科学研究院等多家单位。

序号	编号	标准值	相对不确定度 ($k=2$)
1	GBW (E)063552	20.00	0.8
2	GBW (E)062623	0.200~80.0	1
3	GBW (E)062635	10.0~30.0	1

4	GBW (E)062788	0.100~20.0	1
5	GBW (E)062930	$100 \times 10^{-4} \sim 20.0$	1
6	GBW (E)063101	0.100~20.0	1
7	GBW (E)063108	1.00~20.0	1
8	GBW (E)083611	2.00~30.0	1
9	GBW (E)084232	1.00~90.0	1
10	GBW (E)085748	0.100~50.0	1
11	GBW (E)085791	$10.0 \times 10^{-4} \sim 70.0$	1
12	GBW (E)084409	0.500~30.0	1

2) $^{13}\text{CO}_2/\text{N}_2$ 气体标准物质,浓度范围 (50~100) $\mu\text{mol/mol}$, 相对扩展不确定度不大于 1% ($k=2$);

目前, 市场可购买到 $^{13}\text{CO}_2/\text{N}_2$ 气体标准物质, 编号 GBW (E) 063551 浓度范围 (50~100) $\mu\text{mol/mol}$, 相对扩展不确定度不大于 1% ($k=2$), 研制单位为中国计量科学研究院。

3) 高纯氮气: 99.999%, 多家单位研制生产高纯二氧化碳气体标准物质, 国家标准物质编号包括 GBW(E)063187、GBW(E)063484、GBW(E)061829 等, 生产单位包括杭州新世纪混合气体有限公司、大连大特气体有限公司、重庆朝阳气体有限公司等近十家, 均满足纯度不小于 99.999% 要求。

4) ^{13}C 呼气检测校准装置, 流量 $0.1q_{\text{max}} \sim q_{\text{max}}$, MPE: $\pm 1\%$, 发生标准气体 DOB 值范围 (0~50) %, 相对扩展不确定度不大于 4% ($k=2$)。

由于 DOB 测量的特殊性, 因此, DOB 值为 0 % 的零点气与其他 DOB 值标准气体的 CO_2 来源必须一致。

5) 减压阀及气体管路, 不锈钢阀和聚四氟乙烯管路等不易与被测气体发生反应或者吸附的材料均可使用。

6) 集气袋

为保证气体存储和测试时的气密性, 分析仪测试使用的集气袋应采用专用集气袋或分析仪配套集气袋, 防止气体泄漏或不适用而导致测量结果偏差。

7 校准项目和校准方法

7.1 分析仪的调整

按分析仪说明书开机预热至少 30 分钟，待分析仪稳定后，调整分析仪到工作状态。

根据说明书预热调整分析仪到工作状态，包括硬件和软件准备。

7.2 示值误差

调整 ^{13}C 呼气校准装置，发生 DOB 值为 2‰、4‰、8‰、10‰、20‰ 的标准气体，使用 6.2.3 集气袋分别采集后，将每个标准气体对应的两个集气袋同时通入一对被测通道中，读取分析仪示值，重复测量 3 次，计算各点的示值误差 ΔC 或 $\Delta C'$ 。

DOB 标准气体每个浓度点均有两袋气体组成，一袋底气，一袋对应的 DOB 值的标准气体，测试时，对应的两袋气体同时通入分析仪的一对通道中（底气通道和样气通道），按照规定的测试点依次测量各点示值。因大多分析仪不同通道之间仅是管路不同，不同通道均为一个检测器，因此，若有其他通道，根据客户需求决定是否测试。

7.3 重复性

调整 ^{13}C 呼气校准装置，设定并发生 DOB 值为 8‰ 的标准气体，使用 6.2.3 集气袋采集标准气体后，将标准气体对应的两个集气袋同时通入一对被测通道中，重复测量 10 次，计算分析仪的测量重复性。

7.4 漂移

分析仪的漂移包括零点漂移和量程漂移。

调整 ^{13}C 呼气校准装置，设定并发生 DOB 值为 0‰、20‰ 的标准气体，使用 6.2.3 集气袋采集标准气体后，先将 DOB 值为 0‰ 标准气体对应的两个集气袋同时通入一对被测通道中，读取分析仪示值 C_{z0} ，再将 DOB 值为 20‰ 标准气体对应的两个集气袋同时通入一对被测通道中，读取分析仪示值 C_{s0} 。分析仪连续运行 1h，每间隔 10min 重复一次上述操作，分别读取 C_{zi} 、 C_{si} ($i=1, 2, 3, 4, 5, 6$)，计算零点漂移和量程漂移，取绝对值最大者作为分析仪的零点漂移和量程漂移。

8 总结

在本规范的制定过程中，起草单位以国内外技术资料及相关标准、大量实验

数据为技术依据，本着科学合理、易于操作和普遍适用的原则，制定完成了¹³C呼气试验分析仪校准规范。本规范制定以实际情况为出发点，体现科学性、合理性、实用性。努力使规范的校准项目、校准方法与相应行业标准、行业指南（共识）性文件相符合。

《¹³C呼气试验分析仪校准规范》起草小组

2024年12月