

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1740.1—2021

医用质谱仪 第 1 部分：液相色谱-质谱联用仪

Clinical mass spectrometer—Part 1: Liquid chromatography-mass spectrometer

2021-03-09 发布

2022-10-01 实施



国家药品监督管理局 发布

前 言

YY/T 1740《医用质谱仪》分为 4 部分：

- 第 1 部分：液相色谱-质谱联用仪；
- 第 2 部分：基质辅助激光解析电离飞行时间质谱仪；
- 第 3 部分：气相色谱-质谱联用仪；
- 第 4 部分：无机质谱仪。

本部分为 YY/T 1740 的第 1 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会(SAC/TC 136)归口。

本部分起草单位：北京市医疗器械检验所、首都医科大学附属北京同仁医院、卫生部临床检验中心、北京协和医院、广州金域医学检验集团有限公司、美康生物科技股份有限公司。

本部分主要起草人：彭絮、李胜民、刘向祎、张天娇、程歆琦、赵蓓蓓、沈敏、邹迎曙。

医用质谱仪

第 1 部分：液相色谱-质谱联用仪

1 范围

YY/T 1740 的本部分规定了医用液相色谱-质谱联用仪的要求、试验方法、标签、使用说明、包装、运输和贮存。

本部分适用于单四极杆和三重四极杆型液相色谱-质谱联用仪(以下简称液质联用仪),该仪器主要用于分析血液、尿液等人源样本中分子物质,例如蛋白质、代谢小分子、药物等。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 191 包装储运图示标志

GB 4793.1 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分:通用要求

GB 4793.6 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 6 部分:实验室用材料加热设备的特殊要求

GB 4793.9 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 9 部分:实验室用分析和其他目的自动和半自动设备的特殊要求

GB/T 14710 医用电器环境要求及试验方法

GB/T 18268.1 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分:通用要求

GB/T 18268.26 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 26 部分:特殊要求 体外诊断(IVD)医疗设备

GB/T 29791.3 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息(标示) 第 3 部分:专业用体外诊断仪器

YY 0648 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 2-101 部分:体外诊断(IVD)医用设备的专用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

质量准确性 mass accuracy

质谱仪对离子质量的测量值与理论值之间的偏差。

[GB/T 32267—2015,定义 4.5]

3.2

质荷比 mass charge ratio, m/z

离子的质量(m)与它所带电荷数(z)的比值。

[GB/T 32267—2015,定义 4.6]

3.3

质量范围 mass range

质谱仪所能测量的质荷比下限和质荷比上限之间的范围。

[GB/T 32267—2015, 定义 4.7]

3.4

质量分辨率 mass resolution

质谱仪分辨两个相邻质谱峰的质量差的能力。

[GB/T 32267—2015, 定义 4.15]

3.5

信噪比 signal to noise ration

被测样品信号强度 S 与基线噪声强度 N 的比值, 即 S/N 。

注: 该比值与噪声强度峰值的算法有关。

——信号的最大峰值与基线噪声的最大峰值之比, 称峰峰比 (P/P);

——信号的最大峰值与基线噪声的最大峰值/2 之比, 称半峰比 ($(P/P)/2$);

——信号的最大峰值与基线噪声的均方根峰值之比, 称均方根比 (RMS)。

[GB/T 32267—2015, 定义 4.20]

3.6

扫描速度 scan speed

单位时间内扫描(采集)离子质量数目的速度。

[GB/T 32267—2015, 定义 4.21]

3.7

全扫描 full scan

设定质量范围内对所有质量的离子依次进行检测的过程。

[GB/T 32267—2015, 定义 4.23]

3.8

保留时间 retention time, t_R

样品组分在色谱柱中滞留的时间, 即从进样到色谱峰最大值出现所需要的时间。

[GB/T 32267—2015, 定义 7.6]

3.9

灵敏度 sensitivity

在规定的条件下, 对于某个质谱峰, 仪器对单位样品所产生的响应值。

[GB/T 6041—2002, 定义 2.2]

3.10

携带污染 carryover

反应混合物中不属于它的材料的引入。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 A.3.8]

3.11

线性 linearity

给出与样本中被测量的值直接成比例的测得量值的能力。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 A.3.21]

3.12

精密度 precision

在规定条件下, 对同一或相似被测对象重复测量得到测量示值或测得量值间的一致程度。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 A.3.29]

4 技术要求

4.1 正常工作条件

液质联用仪在下列条件下应能正常工作：

- a) 电源电压: $220\text{ V} \pm 22\text{ V}$, $50\text{ Hz} \pm 1\text{ Hz}$;
- b) 环境温度: $15\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- c) 相对湿度: 不大于 75%。

注: 4.1 a)~c)中的条件与制造商标称的条件不一致时,以产品规定的条件为准。

4.2 外观

外观应满足如下要求：

- a) 外观应整洁,铭牌和标志应清晰;
- b) 紧固件连接应牢固可靠,不得有松动,旋钮、按键及开关应工作正常。

4.3 质量范围

一级质量分析器(MS1)、二级质量分析器(MS2)(适用时)可测定的质荷比 m/z 范围需达到制造商声称的质量范围。

4.4 质量准确性与质量分辨率

应分别满足如下要求：

- a) 质量准确性:与理论质荷比的误差在 $\pm 0.2\ \mu$ 范围内;
- b) 质量分辨率:半峰宽(FWHM)可调节小于 $0.8\ \mu$ 。

4.5 扫描速度

仪器扫描速度不低于 $1\ 000\ \mu/\text{s}$ 。

4.6 输液泵流速准确度

设定流速为 $0.5\ \text{mL}/\text{min}$ 时,实测流速输出误差在 $\pm 2\%$ 范围内。

4.7 自动进样器与色谱柱恒温箱准确度

应分别满足如下要求：

- a) 自动进样器:实测温度在设定温度 $\pm 2.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内;
- b) 色谱柱恒温箱:实测温度在设定温度 $\pm 2.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内。

4.8 自动进样器线性

自动进样器线性回归系数 r 应大于 0.990。

4.9 灵敏度

用正离子模式和负离子模式分别测定,正离子大于 $0.4/\text{pg}$,负离子大于 $0.8/\text{pg}$ 。

4.10 精密度

应满足如下要求：

- a) 峰面积的变异系数 CV 应不大于 8.0%；
- b) 保留时间的标准偏差 SD 应不大于 0.02。

4.11 线性

制造商应明确用利血平测定时的线性范围,线性范围应不小于 3 个数量级(如 10~1 000),线性回归系数 r 应大于 0.990。

4.12 携带污染率

携带污染率应不大于 0.05%。

4.13 软件

应满足如下要求：

- a) 能控制质谱仪各模块、校准仪器、采集数据、批处理数据；
- b) 支持保存/打开谱图数据、方法文件；
- c) 将采集到的谱图进行平滑、自动积分面积、手动积分面积等处理；
- d) 用户访问控制:用户身份鉴别方法(用户名和密码),权限(管理员用户具有全部权限,管理员用户可动态分配其他用户权限)；
- e) 根据用户需要,可定制报告模板,自动给出定量结果；
- f) 仪器具有声音、光及屏显对各种异常情况进行报警的功能。

4.14 环境试验

应符合 GB/T 14710 中适用条款的要求。

4.15 电气安全

应符合 GB 4793.1、GB 4793.6、GB 4793.9、YY 0648 中适用条款的要求。

4.16 电磁兼容

应符合 GB/T 18268.1、GB/T 18268.26 中适用条款的规定。

5 试验方法

5.1 正常工作条件

液质联用仪在 4.1 规定的条件下可以正常运行。

5.2 外观

以正常或矫正视力观察以及手动检查,结果应符合 4.2 的要求。

5.3 质量范围

液质联用仪按照操作说明运行,在全质量范围扫描模式下采集数据,得到质量范围谱图,在质谱图中得到的质荷比的最大值与最小值区间为质量范围,结果应符合 4.3 的要求。

5.4 质量准确性与质量分辨率

液质联用仪按照操作说明运行,待稳定后使用仪器配套溶液对仪器进行质量校准后,采集数据并获得质谱图,重复测试3次。在全质量扫描范围内高、中、低端各选取至少1个质荷比的质谱峰,分别计算各自实测数值的3次平均值,按照式(1)计算,选取计算结果绝对值最大的数值作为质量准确性(保留正负符号及2位有效数字),结果应符合4.4a)的要求。

在全质量扫描范围内高、中、低端各选取至少1个质荷比的质谱峰,得到半峰宽(FWHM),所得结果均应满足4.4b)的要求。

$$D_{A_i} = \bar{M}_i - M_{0_i} \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

D_{A_i} ——第*i*个质谱峰的质量准确性,单位为原子质量单位(u);

\bar{M}_i ——第*i*个质谱峰3次测量的平均值,单位为原子质量单位(u);

M_{0_i} ——第*i*个质谱峰的理论值,理论值采用物质组成元素计算数值,单位为原子质量单位(u)。

注:除特殊说明外,均采用电喷雾电离源(ESI)正离子模式进行测试。

5.5 扫描速度

在不进样的条件下,设定质荷比 m/z 扫描范围 100~600,扫描速度设定到最大值,连续扫描 5 min,根据式(2)计算实测扫描速度,结果应符合4.5的要求。

$$V_0 = \frac{M_0 \times N}{T} \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中:

V_0 ——扫描速度,单位为原子质量单位每秒(u/s);

M_0 ——扫描范围,单位为原子质量单位(u);

N ——扫描次数;

T ——扫描时间,单位为秒(s),包括扫描时间及间隔时间。

5.6 输液泵流速准确度

可使用下列方法之一进行验证,标准大气压下不同温度时纯水密度参见附录B,结果应符合4.6的要求:

- a) 以纯水为流动相,将数字温度计探针插入流动相内,测量此时流动相的温度;设定输液泵流速为0.5 mL/min,充分灌注冲洗流路后,在流动相出口处用事先称重过的5 mL洁净容量瓶收集流动相,同时用秒表计时,收集10 min流出的流动相,在分析天平上称重,分别测定3次,按照式(3)、式(4)计算输液泵流速准确度。

$$S_s = \frac{\bar{F}_m - F_s}{F_s} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$F_m = \frac{W_2 - W_1}{\rho t} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (4)$$

式中:

\bar{F}_m ——同一设定流量3次测量的平均值,单位为毫升每分(mL/min);

F_s ——流量设定值,单位为毫升每分(mL/min);

F_m ——流量实测值,单位为毫升每分(mL/min);

W_2 ——容量瓶+流动相重量,单位为克(g);

W_1 ——容量瓶重量,单位为克(g);

- ρ —— 试验温度下流动相密度,单位为克每毫升(g/mL);
- t —— 收集流动相的时间,单位为分(min);
- S_s —— 流量输出误差,%。

b) 以纯水为流动相,设定输液泵流速为 0.5 mL/min,充分灌注冲洗流路后,使用流量计对输液泵流速进行监测,每隔一定时间读取流量计显示数值,共记录 3 次,按式(5)计算流速输出误差,选取 3 次计算结果流速输出误差最大值为最终结果。

$$S_{si} = \frac{F_i - F_v}{F_v} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(5)$$

式中:

- S_{si} —— 流量输出误差,%;
- F_i —— 第 i 次流量实测值,单位为毫升每分(mL/min);
- F_v —— 流量设定值,单位为毫升每分(mL/min)。

5.7 自动进样器和色谱柱恒温箱的温度准确度

设置自动进样器温度为 10.0 °C,色谱柱恒温箱温度为 40.0 °C,将数字温度计探头分别放置于自动进样器和色谱柱恒温箱合适位置,待温度显示值稳定后,每隔 5 min 记录 1 次温度计测定值,共 7 次,按式(6)计算测定值与设定值之差,为该温度下的设定值误差,选取测试结果中最大值作为最终结果,应符合 4.7 的要求。

$$\Delta T_s = T_i - T_0 \quad \dots\dots\dots(6)$$

式中:

- ΔT_s —— 温度设定值误差,单位为摄氏度(°C);
- T_i —— 第 i 次测定值,单位为摄氏度(°C);
- T_0 —— 温度设定值,单位为摄氏度(°C)。

5.8 自动进样器线性

使用利血平溶液(例如 1 ng/mL),在满足制造商声称的最大进样体积条件下选择有代表性的至少 5 个进样体积进样,将各样本分别重复测定 3 次,记录测量结果。将测定的色谱峰面积结果平均值与进样体积用最小二乘法进行线性拟合,得到线性回归方程,并计算线性回归的相关系数 r ,结果应符合 4.8 的要求。

5.9 灵敏度

- a) 采用正离子模式,前处理方法参见附录 A,注入适当浓度(例如 1 pg/ μ L)的他克莫司样本一定体积,采集离子 821→768;采用负离子模式,注入适当浓度(例如 1 pg/ μ L)的雌三醇样本一定体积,采集离子 287→145,得到质量色谱图,根据式(7)、式(8)计算灵敏度,结果符合 4.9 的要求。
- b) 采用正离子模式,前处理方法参见附录 A,注入适当浓度(例如 1 pg/ μ L)的他克莫司样本一定体积,采用多反应监测模式,采集离子 821;采用负离子模式,注入适当浓度(例如 1 pg/ μ L)的雌三醇样本一定体积,采集离子 287,得到质量色谱图,根据式(7)、式(8)计算灵敏度,结果符合 4.9 的要求。

$$S/N = \frac{H_{m/z}}{H_{噪}} \quad \dots\dots\dots(7)$$

式中:

- S/N —— 信噪比;

$H_{m/z}$ ——子离子积分后的峰高；

$H_{\text{噪声}}$ ——基线噪声,需在他克莫司(雌三醇)峰后的 0.5 min~1.0 min 范围内选择。

$$\text{灵敏度} = \frac{S/N}{C \times V} \quad \dots\dots\dots (8)$$

式中:

C ——样本浓度;

V ——进样体积。

注:信噪比应在 50~100。

5.10 精密度

取灵敏度指标中各项目溶液,同一次前处理后连续进样 20 次,进样量与灵敏度指标中一致,采用 MRM (或 SRM) 采集模式,采集质量色谱图,按质量色谱峰进行面积积分,计算色谱峰的峰面积的 CV 和保留时间的 SD,结果应符合 4.10 的要求。

5.11 线性

将接近线性区间上限的高浓度的样本(利血平溶液)按照一定比例稀释为至少 5 个浓度,其中低浓度样本接近线性区间的下限,将各浓度的样本分别重复测定 3 次,记录测量结果。将测定结果的平均值与理论浓度或稀释比例用最小二乘法进行线性拟合,得到线性回归方程,并计算线性回归的相关系数 r ,结果应符合 4.11 的要求。

5.12 携带污染率

以线性高浓度样本和蒸馏水作为待测样本,按照高浓度样本、高浓度样本、高浓度样本、零浓度样本、零浓度样本、零浓度样本的顺序为 1 组,在仪器上进行测定,共进行 5 组测定。每 1 组中第 3 个样本的测定值为 A_{i3} , i 为该测定组序号,第 4 个样本的测定值为 A_{i4} ,第 6 个样本的测定值为 A_{i6} 。按照式 (9) 计算每组的携带污染率,取其中携带污染率最大值作为结果,应符合 4.12 的要求。

$$K_i = \frac{A_{i4} - A_{i6}}{A_{i3} - A_{i6}} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (9)$$

式中:

K_i ——第 i 组的携带污染率。

5.13 软件

通过检查,予以验证,应符合 4.13 的要求。

5.14 环境试验要求

按照 GB/T 14710 中适用条款的要求进行检测,应符合 4.14 的要求。

5.15 电气安全要求

按照 GB 4793.1、GB 4793.6、GB 4793.9、YY 0648 中适用条款的要求进行检测,应符合 4.15 的要求。

5.16 电磁兼容性要求

按照 GB/T 18268.1 和 GB/T 18268.26 适用条款的要求进行检测,应符合 4.16 的要求。

6 标签和使用说明

应符合 GB/T 29791.3 的规定。

7 包装、运输和贮存

质谱仪的包装、贮运图示标志应符合 GB/T 191 的规定。

7.1 包装

包装应符合下列要求：

- a) 包装所使用的图示标志应符合 GB/T 191 的规定；
- b) 包装应能保证分析仪免受自然和机械性损坏；
- c) 包装箱内应附有使用说明书。

7.2 运输

按照制造商规定的要求进行运输。

7.3 贮存

按照制造商规定的要求进行贮存。

附 录 A
(资料性附录)
样液配制及处理方法

A.1 溶液配制

自动进样器线性、灵敏度、精密度、线性、携带污染率检测方法中所用溶液配制见表 A.1。

表 A.1 配制和稀释用溶剂

溶剂	溶剂体系
溶剂 1	70 : 30(体积比)的乙腈 : 水混合溶剂, 含甲酸 0.1%(体积比)
溶剂 2	甲醇
溶剂 3	乙醇

利血平溶液用溶剂 1 配制和稀释

他克莫司溶液用溶剂 2 配制和稀释

雌三醇溶液用溶剂 3 配制和稀释

注 1: 制备溶液的物质均指 100% 含量, 若不足, 应按照纯度进行换算。

注 2: 贮存在 4 °C ~ 8 °C, 密封以避免溶剂挥发。

A.2 基质样本前处理方法

A.2.1 他克莫司

在 950 μL 全血样本中加入 20 ng/mL 他克莫司溶液 50 μL , 室温下混匀 8 h 后(摇床), 取 50 μL 样本加入 1 000 μL 含 25 mmol/L 硫酸锌的 50% 甲醇水进行蛋白沉淀, 混合均匀后, 在 4 °C 条件下静置 5 min, 14 000g 离心 5 min 后取上清液上机(上机液澄清透明)。

仪器检测条件: 色谱柱采用 C_{18} 柱, 流动相 A 为含 2 mmol/L 乙酸铵的 0.1% 甲酸甲醇; 流动相 B 为含 2 mmol/L 乙酸铵的 0.1% 甲酸水; 离子对为 821 \rightarrow 768(单四级杆采集离子 821)。

A.2.2 雌三醇

在 950 μL 空白血清样本中加入 20 ng/mL 雌三醇溶液 50 μL 后, 涡旋混合 5 min, 在室温下平衡 30 min 后, 取 200 μL 样本加入 1 mL 正己烷/乙酸乙酯(1 : 1, 体积比), 涡旋混匀, 在振荡器上振荡混合 10 min 后放入离心机以 13 000g 离心 10 min, 用移液器取上清液 800 μL 至试管中, 于 45 °C 氮气流下吹干, 用 800 μL 甲醇/水(50 : 50, 体积比)复溶后上机。

仪器检测条件采用色谱柱: C_{18} 柱, 流动相 B 为纯甲醇(有机相); 流动相 A 为 0.2 mmol/L 氟化铵水溶液(水相); 离子对为 287 \rightarrow 145(单四级杆采集离子 287)。

附录 B
(资料性附录)
纯水的密度

标准大气压下不同温度时纯水的密度见表 B.1。

表 B.1 标准大气压下不同温度时纯水的密度

温度/℃	密度/(kg/m ³)	温度/℃	密度/(kg/m ³)
4	999.972	23	997.537
5	999.964	24	997.295
7	999.940	25	997.043
8	999.901	26	996.782
9	999.848	27	996.511
10	999.781	28	996.231
11	999.699	29	995.943
12	999.605	30	995.645
13	999.497	31	995.339
14	999.377	32	995.024
15	999.244	33	994.700
16	999.099	34	994.369
17	998.943	35	994.029
18	998.595	36	993.681
19	998.404	37	993.325
20	998.203	38	992.962
21	997.991	39	992.591
22	997.769	40	992.212

注：以上数据引自 1990 年国际温标纯水密度表(kg/m³)。

参 考 文 献

- [1] GB/T 33864—2017 质谱仪通用规范
- [2] GB/T 35410—2017 液相色谱-串联四极质谱仪性能的测定方法
- [3] GB/T 32267—2015 分析仪器性能测定术语
- [4] GB/T 26792—2011 高效液相色谱仪
- [5] GB/T 3358.1—2009 统计学词汇及符号 第1部分:一般统计术语与用于概率的术语
- [6] GB/T 16631—2008 高效液相色谱法通则
- [7] GB/T 6041—2002 质谱分析方法通则
- [8] GB/T 29791.1 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息(标示)第1部分:术语、定义和通用要求
- [9] YY 0466.1—2016 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分:通用要求
- [10] YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- [11] WS/T 514—2017 临床检验方法检出能力的确认和验证
- [12] JJG 705—2014 液相色谱仪
- [13] CLSI C62-A:Liquid chromatography-mass spectrometry methods,获批准指南,2014
- [14] 《中华人民共和国药典》2015 版,9012 生物样品定量分析方法验证指导原则
- [15] 中华医学会检验医学分会.液相色谱-质谱临床应用建议,2017
-

中华人民共和国医药
行业标准
医用质谱仪
第1部分:液相色谱-质谱联用仪
YY/T 1740.1—2021

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

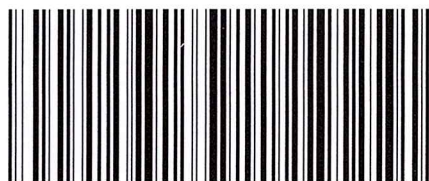
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 24 千字
2021年3月第一版 2021年3月第一次印刷

*

书号: 155066·2-35020 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1740.1-2021