

MILLIPORE

M

临床实验室纯水, 我们真的了解吗?

李葆华
供 VIP 客户参考
2008-06

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER[™]
Research. Development. Production.

MILLIPORE

水中的污染物

颗粒

离子

有机物

微生物

气体

自来水的污染成分受水源影响非常大,不同地域水质完全不同!

MILLIPORE

提纲

1. 水中污染物及对实验的不良影响
2. CLSI/NCCLS标准关于临床实验室用水的要求
3. 国内临床实验室用水现状及发展趋势
4. 临床实验室使用的水纯化技术及要求
5. 实验室水质检测及分析方法

MILLIPORE

不同污染物对检测项目的影响

	常规化学检测	酶化学检测	免疫检测	痕量分析检测	分子生物学检测	对仪器的影响
颗粒	✓	✓	✓	✓	✓	✓
离子	✓	✓	✓	✓	✓	
有机物		✓	✓		✓	✓
细菌	✓	✓	✓	✓	✓	✓
细菌代谢物	✓	✓	✓	✓	✓	✓
气体	✓	✓	✓	✓	✓	✓

细菌及菌膜产生的污染, 其严重的影响已经越来越多的被重视和对待!

MILLIPORE

为什么临床实验室一定要使用纯水?

水中污染物及对实验的影响

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER[™]
Research. Development. Production.

MILLIPORE

颗粒 – 已经认识, 但还深受其影响

- 损坏过滤系统与泵系统
- 吸附电荷影响离子浓度
- 折射光线影响判读
- 提供细菌滋生载体
- 土壤和沙砾是硅的重要来源
- 需要逐级使用砂滤, 深度过滤, 反渗透膜, 终端绝对过滤膜等去除
- 不易监测, 需要使用挑战性实验验证终端过滤器

MILLIPORE

离子 – 理解较好, 控制偏失

Cl^- NO_3^- SO_4^{2-} Na^+ Ca^{2+}
 PO_4^{3-} CO_3^{2-} ClO^- Fe^{2+} Mn^{2+}
 SiO_4 Si_2O_5 SiO_2 ... Pb^+ Al^{3+}

- 水的硬度与结垢问题
- 影响溶液PH值
- 带电基团与反应物结合
- 对无机分析产生严重干扰
- 硅化物使塑料材质变黄

- 主要使用反渗透技术, 离子交换技术(各种树脂), 或最新的连续电流去离子技术去除。
- 易监测, 国际标准中超纯水理论值为 $18.2 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ @ 25°C , 临床使用通常大于 1.0 或 $10.0 \text{ M}\Omega$ 即可

MILLIPORE

细菌 – 影响最复杂, 难控制的污染物, 被严重忽视

- 活的细胞并有生长繁殖能力
- 直径 $0.27 \mu\text{m}$ 到 $3.0 \mu\text{m}$, 水源, 空气, 人体都带菌
- 细菌本身影响生物学实验
- 裂解释放热原, 酶等多种物质
- 产生菌膜持续释放污染物

- 由于自来水抑制微生物的 Cl_2 被纯水系统首先去除, 故纯水微生物污染影响原超出想象!
- 除菌过滤膜, 杀菌UV灯, 循环水设计, 以及防菌材料的使用, 生产储存系统的特殊设计, 可以有效减少细菌的影响

Pseudomonas aeruginosa

Streptococcus pyogenes

MILLIPORE

有机物 – 发现其有明显影响, 但还没有进行控制

- 干扰有机分析的背景
- 微生物滋生的营养物质
- 通过螯合作用包住离子 (最近10年研究新的发现)
- 活性炭, 反渗透都可有效去除
- 最新临床使用标准 $<500 \text{ PPB}$, 不易监测, 需要使用纯水专用TOC仪器

自然的和人造的

MILLIPORE

纯水中严重的微生物及菌膜问题

Fig. 1 Adhesion of organic molecules on a clean surface from a conditioning film. (Chamberlin 1990)

Cell-Cell Communication

- 开拓者细菌在表面黏附
- 有机物在材料表面黏附, 为细菌提供营养
- 发展并与其他细菌一起生成成熟的菌膜

Fig. 4 Bacteria and other microorganisms develop cooperative colonies or "consortia" within the biofilm. An anaerobic biofilm may develop underneath the aerobic layer. The biofilm thickness will reach an equilibrium as floating water detaches cells extending out into turbulent flow. (Borenstein 1994)

MILLIPORE

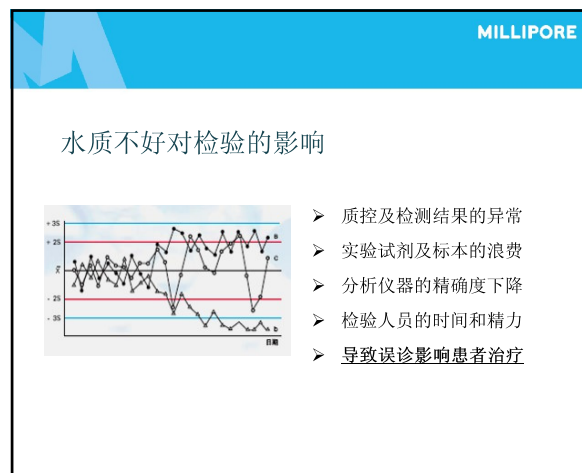
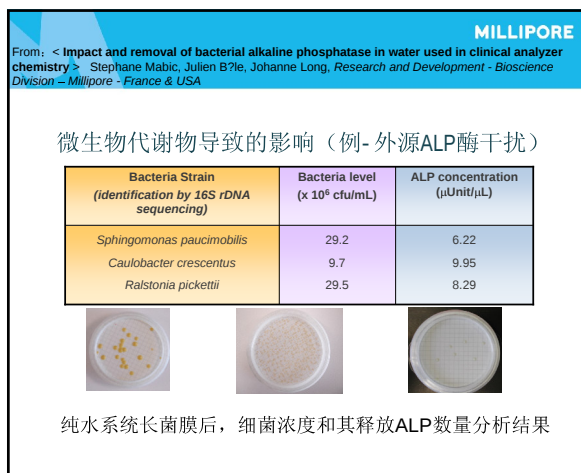
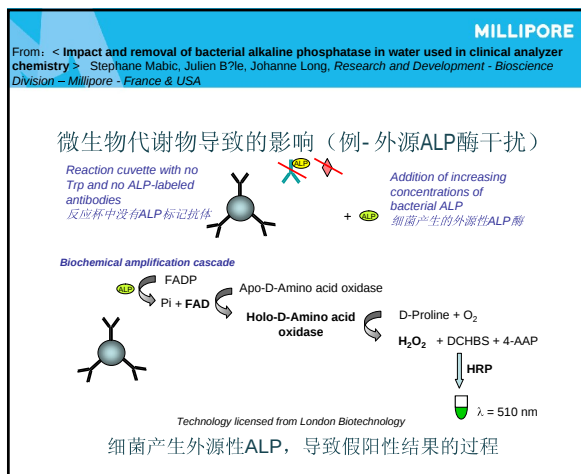
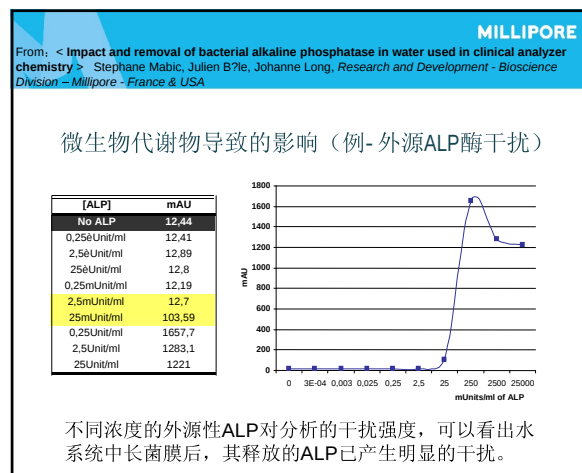
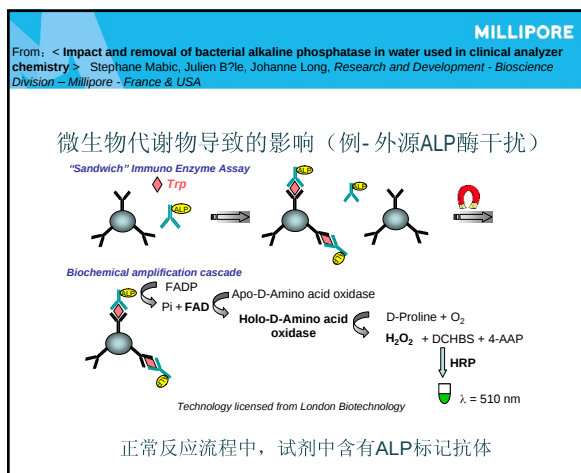
纯水中的有机物问题及产生的影响

- 水中不同有机物本身对实验可能造成的影响以外
- 研究发现: 多种有机物可与 Ca^{++} , Mg^{++} 或其它金属离子发生螯合反应, 产物浓度可达到ppm级, 这样的纯水, 电阻率仪是无法发现这些被有机物螯合的离子!
- 电阻率高的水仍就可能导致离子检测失准!

MILLIPORE

微生物及菌膜问题导致的影响步骤

- 纯水中的微生物污染分析系统
- 系统中温度环境促进了细菌生长
- 产生菌膜后非常顽固难以清除干净
- 微生物及代谢物各种离子和酶
- 其产生的各种干扰和影响无法控制
- 菌膜活性及迁徙能力导致持续污染



MILLIPORE

纯水水质 --- 提高检验质量面临的困扰

德灵 雅培 拜耳 罗氏 日立 奥林帕司 贝克曼

分析仪器公司面临的无奈：无法控制纯水水质，被迫承担因此引起的检验结果不准确，对其仪器稳定性的质疑，及带来的潜在医疗风险。

MILLIPORE

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (formerly NCCL)

CLSI纯水标准要求 C3-A4

- 建议只使用达到严格标准的纯水来辅助临床检验工作，重视纯水中有机物、微生物的有效去除和控制
 - 电阻率: $> 10 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ @25°C
 - 微生物: $< 10 \text{ cfu/mL}$
 - 有机物: $< 500 \text{ ppb}$
 - 颗粒物: 经过 $> 0.22 \mu$ 终端过滤 (相关挑战性证书)

(CLSI前身NCCLS标准将实验室纯水分为I, II, III等三级, 建议尽量使用I级水以最大程度消除潜在风险, 新标准取消了原II、III级纯水, 在原I级纯水的水质标准上增加了有机物指标, 强调了微生物项目。较大变动的标准, 是为了提高检验结果的准确性和预防多数潜在的风险。)

MILLIPORE

临床实验室纯水是一种特殊的试剂!

关于水质标准

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHERTM
Research. Development. Production.

MILLIPORE

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (formerly NCCL)

97版标准参考 C3-A3

Recommendations for Clinical Laboratory Applications	Type I	Type II	Type III
Resistivity minimum (megohms-cm)	10	1	0.1
Microbial count (CFU/mL)	10	1,000	NR
Silicate maximum (mg/L)	0.05	0.1	1
pH	NR	NR	5.0-8.0
Particles	0.22- μm filter	NR	NR
Organics	Activated carbon, distillation, reverse osmosis	NR	NR

CFU, colony-forming units; NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards; NR, no recommendation.

- 虽然06年底新标准颁布, 但此版标准仍旧有很多用户在使用, 仍有现实参考意义。

MILLIPORE

关于临床实验室纯水标准

- 美国临床实验室标准化委员会CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) 即前NCCLS, 其标准目前被最多的参考和引用

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (formerly NCCL)

- 《临床实验室试剂水准备及相关检测》2006年第四版发布 (Preparation and Testing of Reagent Water in the Clinical Laboratory- Fourth Edition), 为目前最为权威的临床实验室纯水标准

MILLIPORE

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (formerly NCCL)

CLSI纯水标准要求

- 有效的水质分析和质量控制, 与使用好质量的纯水同等重要!
- 使用仪器供水, 对其水质进行定期的检测和分析, 对系统运行的定期维护, 验证和校验, 所有相关数据的记录和存档, 对临床实验室使用纯水的质量保证是至关重要的。

(CLSI标准中, 不仅提示其重要性, 实际上规范中对水质分析和质量控制的相关方法和要求进行了详细介绍和阐述, 也是提示只有重视了纯水的质量管理环节, 才能保证检验过程都处在干扰和风险最小的操作环境中。)

MILLIPORE

M

如何考虑实验室发展与纯水设备的选择？

国内临床实验室用水现状及发展趋势

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™
Research, Development, Production.

MILLIPORE

发展趋势 (1) — 实验室中央纯水系统

显著优点:

1. 整个系统比较经济, 节省硬件和耗材成本;
2. 使用点不需要单独考虑纯水质量及仪器的维护问题, 使用十分的方便;
3. 纯水质量由科室统一管理, 相对于分散、不同品牌、年代、技术的纯水设备, 纯水质量容易得到保障, 也节约整体管理成本;

注意事项:

1. 安全性, 一旦大系统需要维修或维护, 造成全面的无水可用;
2. 灵活性, 当实验室发展需要移动机器或者换实验室时, 大系统安装需要重新施工;
3. 管道问题, 对管道设计和维护要求非常的高, 否则极易发生微生物超标的问题, 影响水质, 影响检测结果;
4. 使用问题, 一个用水点的大量用水或浪费现象, 会对整个系统带来负担, 对使用者的教育和其自觉性要求比较高。

中央系统纯水是国内用户的现实选择, 虽有诸多优点, 但是鉴于对整个实验室可能带来质量、运行风险及影响, 系统的设计尤其需要周到考虑、小心谨慎!

MILLIPORE

国内临床实验室用户的困惑

1. 水质方面的问题
 - ① 检验人员应用了纯水, 也碰到过各种问题, 但并未有效解决
 - ② 多数检验人员已了解应使用去离子水, 但未注意到有机物和微生物问题
 - ③ 检验人员(尤其管理人员)希望检测水质, 但缺乏方法和设备
2. 设备采购维护的问题

纯水机作为生化分析仪器的赠品, 缺乏明确的质量参数要求, 多数打包商过度关注成本, 使用纯水质量并不能符合实际要求(各知名品牌仪器均有明确进水指标), 并导致分析结果或仪器出问题以后, 售后服务的责任推脱。
3. 目前很多医院使用的纯水设备技术, 仅相当于国外70-80年代的产品, 技术上偏象民用或工业纯水设备, 并不符合实验室的“试剂水”的水质及管理要求!

MILLIPORE

发展趋势(2) — 分析仪中的纯水机模块 (德灵)

德灵在美国07年上市的最新一代生化仪 Vista 1500: 其纯水设备内置于仪器内部, 由生化仪自动控制水系统, 有效保证纯水质量及设备管理。

MILLIPORE

近几年的变化及发展趋势

- 由于劣质纯水导致的问题越来越多和明显, 很多医院也发现劣质纯水导致的不良检验结果, 迫切需要专业的技术、产品和服务资源来解决问题;
- 质量管理要求和水平的提高, 仪器和试剂的精确性和重复性越来越好, 导致对临床实验室纯水的要求也不断提高;
- 高端临床实验室已开始参考CLSI标准, 几家领先的医院率先通过严格的CAP认证, 越来越多的国际交流, 促使对国际先进理念和经验的认识和应用, 也带动提高了国内实验室管理水平。作为实验室最基本的“试剂”, 纯水使用标准的提高是非常关键的;
- 国家管理部门对实验室纯水质量管理的重视不断提高和增强。

MILLIPORE

发展趋势(3) — 分析仪中的纯水机模块 (日立)

日立在日本07年上市最新一代生化仪 Labospect 008: 其纯水设备与仪器可以连接形成一体, 可以由生化仪自动控制水系统, 有效保证纯水质量及设备管理。纯水系统经过厂家严格验证, 符合标准、质量可靠的纯水, 避免了参差不齐的纯水系统导致的各种质量风险和问题。

华山医院 MILLIPORE

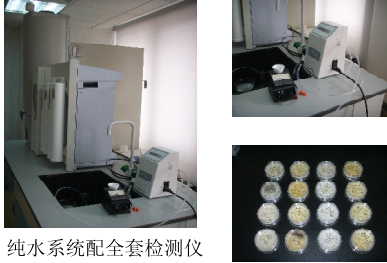
中央纯水系统示范 --- 上海华山医院检验科
(国内首家CAP 认证)



华山医院中央供水系统

MILLIPORE

专业纯水系统典型案例 --- 卫生部临检中心

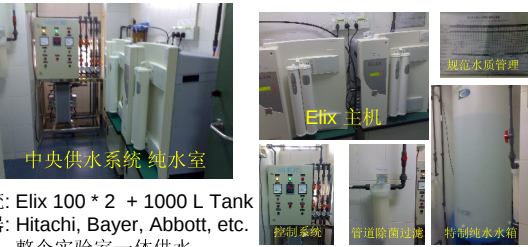


纯水系统配全套检测仪

纯水TOC仪
纯水R&S培养基

华山医院 MILLIPORE

中央纯水系统示范 --- 上海华山医院检验科
(国内首家CAP 认证)



中央供水系统 纯水室

系统: Elix 100 * 2 + 1000 L Tank
仪器: Hitachi, Bayer, Abbott, etc.
整个实验室一体供水

Elix 主机
超滤水质管理
控制系统
管道除菌过滤
控制纯水箱

MILLIPORE

什么是适合临床实验室使用的纯化技术?

临床实验室需要使用的水纯化技术

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™
Research. Development. Production.

MILLIPORE

专业纯水系统典型案例 --- 卫生部临检中心



系统: Elix 35 + 100 L Tank
仪器: Hitachi, Beckman, Olympus

MILLIPORE

临床实验室应用到的水纯化技术

- 过滤(Filtration)
- 反渗透(Reverse Osmosis)
- 超滤(Ultra Filtration)
- 活性炭(Activated Carbon Absorption)
- 离子交换(Ion-Exchange)
- 紫外(UV Irradiations)
- 真空除气(Vacuum Degassing)

Elix Technology



35 CLINICAL
70 CLINICAL

MILLIPORE		
纯水系统应有的基本参数 — 举例		
	Elix 35 Clinical	Elix 70 Clinical
Tank refill flow rate	35 L/h	70 L/h
Nominal rate, 7 to 35°C		
Flow rate to analyzer	2L/min	2 L/min
Nominal rate @ 50psi		
Water recovery	30%	35%
Nominal, factory set		
Water recovery	up to 40%	up to 50%
Adjustable range		
Product Resistivity to tank	> 5 MΩ-cm	> 5 MΩ-cm
Final Product Resistivity (to Analyzer)	> 10 MΩ-cm	> 10 MΩ-cm
Product TOC (optional meter)	< 30 ppb	< 30 ppb
Bacteria	< 10 cfu/ml	< 10 cfu/ml
Silica	< 50ppb	< 50ppb

• Adjustable range of water recovery based on feed water and pretreatment
 • [CO₂] < 30 ppm in feedwater typically 10 to 15 MΩ-cm

MILLIPORE

离子交换技术类型

可再生(SDI)

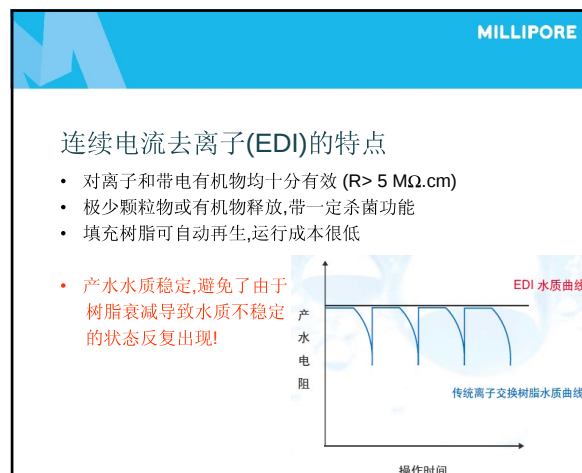
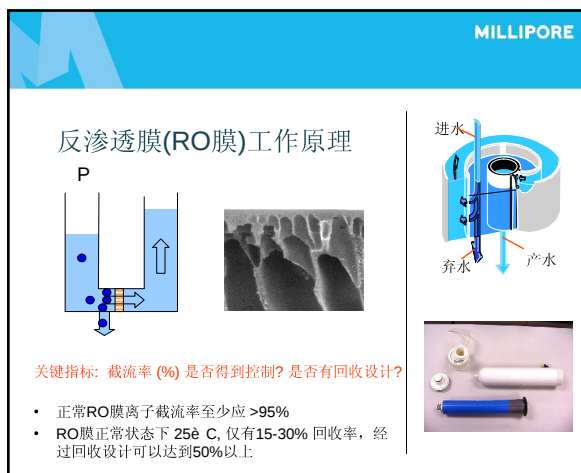
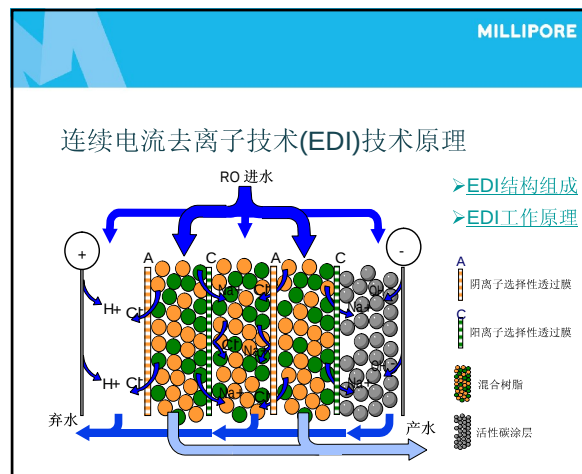
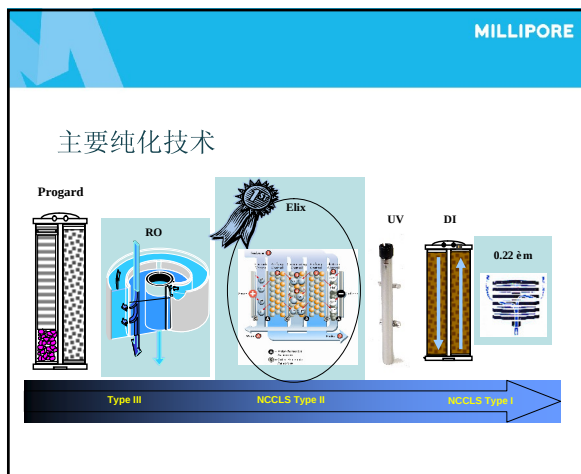
- 优点: 价格便宜
- 缺点: 水质不稳定
再生后水质下降, 且操作危险

一次性(DI)

- 优点: 水质非常好, 系统设计简单
进口, 国产纯水系统都有使用
- 缺点: 需要频繁更换, 使用成本高
水质不稳定, 随树脂更换周期性衰减

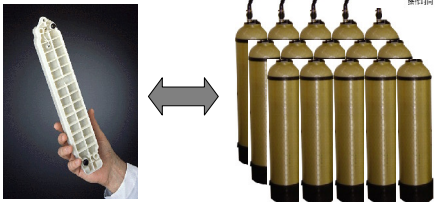


连续电流去离子技术(EDI)--临床实验室的纯水纯化新技术



MILLIPORE

EDI技术价值和耗材的节省



• 一个EDI维护得当可以使用5-7年甚至以上，除了水质更稳定，无周期性衰减以外，还无需树脂消耗，节省了大量购买树脂和人工更换的成本

MILLIPORE

如何知道我们使用的水质？如何进行质量管理？

实验室水质检测及分析方法

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™
Research. Development. Production.

MILLIPORE

储存和分配技术同样重要

- 纯水的生产达到质量标准，不等于使用就达到标准，纯水由于非常的纯，非常容易吸收空气中的污染物，导致水质迅速下降
- 空气中的CO₂，而导致电阻率下降。同样，空气中存在悬浮的颗粒、有机物、微生物等各种污染物
- 除了和空气接触以外，水箱中的水流动性差，死角多，容易成为死水而长菌
- 纯水从生产或储存到使用中，管道成为一个必须。虽然管道没有和空气接触被污染的问题，但由于其内部的水极其容易成为死水，从而导致严重的微生物问题
- 纯水的储存和分配，一定要特殊的系统来支持！

MILLIPORE

水质检测与分析

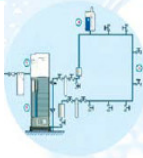
针对标准，对需要控制的主要杂质进行检测和分析即可：

- 电阻率：> 10 MΩ·cm@25℃
- 微生物：< 10 cfu/mL
- 有机物：< 500 ppb
- 颗粒物：经过>0.22 μm 终端过滤（相关挑战性证书）

MILLIPORE

合格的纯水储存和分配系统要点

- 特殊的空气过滤器
- 高纯度的有机材料的水箱和管道
- 管道和水箱无死角设计
- 管道和水箱间的循环和双路循环供水
- 保证水流一定速度进行循环




MILLIPORE

通过电阻率进行离子检测

电导率/电阻率则可以检测“总”的离子含量。“纯粹”的水的电阻率很高，水能够导电，主要是其中带电荷的离子在电场的作用下定向易懂的结果。

$$\chi = F \sum c_i z_i u_i$$

电导率 (Siemens/cm) 离子浓度的乘积 (moles/ml) 迁移率 (携带电荷数) 法拉第常数

$$\text{电导率 } \rho = 1/\chi$$

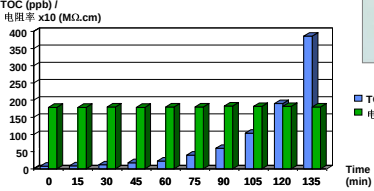
理论上，纯水的电导率：χ=0.055 μS/cm (at 25° C)
或者电阻率：ρ = 18.2 MΩ·cm (at 25° C)



MILLIPORE

有机物杂质检测(TOC)和必要性

- TOC = Total Oxidizable Carbon 总可氧化碳
或 Total Organic Carbon 总有机碳
- TOC不包括无机碳



TOC (ppb) / 电阻率 x10⁶ (MΩ.cm)

Time (min)

有机物浓度高低无法从电阻率的检测看到

MILLIPORE

如何建立水质分析和质量控制方法

- 作为一种特殊的试剂，由于其可能影响到检测结果，所以对实验室纯水除了质量标准以外，还必须有质量管理的观念

1. 通过定期的水质检测、分析，保证电阻率以外的指标也一直在标准要求的范围内，建议电阻率要每天检测，细菌和有机物每周或至少每月检测一次
2. 水系统的定期验证和校验，确保检测过程中使用的纯水都是符合标准的
3. 水质检测记录，应作为仪器、试剂使用和质控记录的组成部分，至少保存一年以上的数据存档备查，以避免偶然结果带来的不必要的医疗纠纷

MILLIPORE

纯水特殊的微生物检测

- 由于合格的纯水中细菌含量较低，故一般推荐先使用标准滤膜收集、再进行转移培养的方法，也可以使用浸润方法来粗略检测
- 纯水中的细菌多数经过过滤系统后有各种损伤，使用普通的培养基回收效果不好，标准方法是使用R2A或TSA两类特殊培养基



MILLIPORE

问题与讨论

联系方式： 李葆华
021-38529092
13917858609
Charles_Li@millipore.com
密理博中国有限公司
培训与技术支持部
水质分析实验室

免费咨询电话：
800-820-0865
400-889-1988

网址：
www.millipore.com
www.millipore.com.cn (中文)

MILLIPORE

自来水水质检测

- SDI
- 硬度
- 碱度
- 电导率
- 氯化物含量
- PH
- 细菌
- ...



(注：独立的一套方法和工具，应在配置纯水设备前，或者出现故障分析原因时进行检测和分析)

MILLIPORE

祝身体健康! 生活愉快!



密理博中国培训中心
密理博水质分析实验室

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™
Research. Development. Production.