

• 质控与标规 •

临床实验室测量不确定度评定初步研究*

王建新,王惠民,季伙燕,沈 蕾,苏建友
(南通大学附属医院检验医学中心,江苏南通 226001)

摘 要:**目的** 探索临床实验室测量不确定度评定方法。**方法** 参考北欧测试合作组织(Nordtest)方法,以室内不精密度和方法偏倚为分量评定临床实验室乳酸脱氢酶(LDH)的测量不确定度,方案 1:室内质控(IQC)不精密度引入不确定度和参加室间质评(EQA)实验室不分组偏倚引入不确定度;方案 2:IQC 不精密度引入不确定度和 EQA 以仪器分组偏倚引入不确定度;方案 3:IQC 不精密度引入不确定度和 EQA 以试剂分组偏倚引入不确定度。**结果** 中值方案 1、方案 2、方案 3 合成相对扩展不确定度分别为 18.0%、9.2%、8.2%;高值方案 1、方案 2、方案 3 合成相对扩展不确定度分别为 18.0%、8.7%、7.7%;综合分析 LDH 的中值、高值合成相对扩展不确定度为 9.2%、8.7%。**结论** IQC 和 EQA 数据可用于计算测量不确定度,关键合理使用信息。本研究为临床实验室评定测量不确定度提供参考。

关键词:测量不确定度; 临床实验室; 室内质控; 室间质评
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.07.041 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2014)07-0894-03

Preliminary study on measurement uncertainty of clinical laboratory*

Wang Jianxin, Wang Huimin, Ji Huoyan, Shen Lei, Su Jianyou

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objective To explore the methods of measure uncertainty in clinical laboratory. **Methods** According to the Nordtest guideline, measure uncertainty of LDH in clinical laboratory was evaluated by two components that were imprecision within-laboratory and bias of the method. Scheme 1: Internal quality control (IQC) related to imprecision and external quality assessment (EQA) of all laboratory without grouping related to bias; Scheme 2: IQC related to imprecision and EQA of all laboratory were divided into groups according to equipment related to bias; Scheme 3: IQC related to imprecision and EQA of all laboratory were divided into groups according to reagent related to bias. **Results** Mean value combined expanded uncertainty of scheme 1, 2, 3 were 18%, 9.2% and 8.2%, respectively. High value combined expanded uncertainty of scheme 1, 2, 3 were 18%, 8.7% and 7.7%, respectively. Comprehensive analysis of the combined expanded uncertainty of mean value and high value LDH were 9.2% and 8.7%. **Conclusion** The data of IQC and EQA can be used for evaluation of measure uncertainty by reasonable using. This study can provide the reference for evaluation of measure uncertainty in clinical laboratory.

Key words: measure uncertainty; clinical laboratory; internal quality control; external quality assessment

测量不确定度,即“根据所用到的信息,表征赋予被测量量值分散性的非负参数”。医学实验室认可、检验结果互认活动中,医学检验人员已意识到测量不确定度的必要性、重要性。然而,医学临床实验室不确定度评定比较复杂,目前没有统一的评定方法。因此,如何合理评定不确定度就成为当前迫切需要解决的课题。本文以 Nordtest 方法评定乳酸脱氢酶(LDH)测量不确定度,以探索不确定度在临床实验室中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 实验中值质控血清(批号:180425)、高值质控血清(批号:150412)。

1.2 仪器与试剂 仪器为日本 Hitachi 7600 全自动生化分析仪,LDH 诊断试剂盒(上海北海生物技术工程有限公司,批号 105320201)。

1.3 方法

1.3.1 定义被测量 被测量即拟测量的量。CLSI C51-A 认为,“被测量”由 3 部分组成,即量的“系统”、量的“成分”、量的“种类”。本例中系统为血清,成分 LDH,种类为酶催化活性浓度(U/L)。

1.3.2 建立数学模型 全自动分析仪检测 LDH,标本上机后仪器自动检测、分析,得出结果,结合临床实验室特点使用测量不确定度评定中的“黑匣子”理论,其数学模型为 $Y=X$ 。在本模型中只有 1 个相关量,引入了 2 个不确定度分量,包括不精密度引入的不确定度(标准不确定度),用 $u(CV)$ 表示;偏倚引入的不确定度,用 $u(bias)$ 表示。临床医学实验室检测与物理、化学检测一样存在很多潜在的“不确定性”,可显著影响检测结果,如分析前和分析后等因素^[1],本研究暂不考虑这些,仅评定检测程序本身的不确定度来源。

1.3.3 确定不确定度评定分量 据 1.3.2 分析画出因果关系图,见图 1。

1.3.4 识别不确定度来源后 通过以下方法分析其所产生的不确定度:(1)用室内质控(IQC)数据计算实验室不精密度;(2)实验室没有使用有证参考物质作为每日室内质控,故以室间质评(EQA)数据验证实验室方法的正确性,评偏倚引入的不确定度。

1.3.4.1 不精密度 两水平的质控品溶解后,每天测定 LDH 1 次,记录 1 个月、累计 2、3、4、5、6 个月结果,计算其均值、标

* 基金项目:南通市科技项目(HS2012009)。 作者简介:王建新,男,副主任技师,主要从事临床实验室管理和免疫学研究。

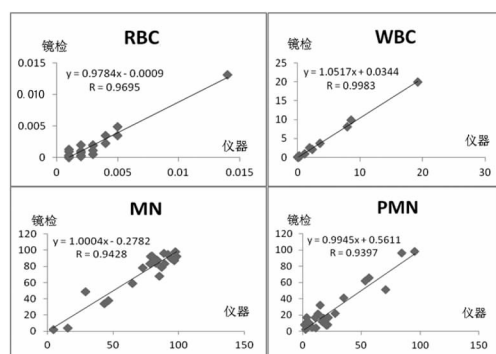


图 3 两种方法检测腹腔积液标本细胞计数的相关性 ($n=20$)

3 讨 论

传统镜检法检测红细胞计数、白细胞计数, MN 计数、PMN 计数, 受到检验人员经验、操作规范程度、对细胞形态熟悉程度等多种因素的影响, 导致检测结果误差大, 重复性较低, 仪器法可以较好地消除这些因素的影响。

体液常规检查在各种体液标本性质的初步判断中起着非常重要的作用。近年来, 有报道直接用血细胞分析仪^[2]、尿沉渣分析仪^[3-5]进行体液标本的检测, 仪器检测结果与手工检测结果相差较大, 在具体应用中存在较多的缺陷^[6-7]。但仪器法检测体液标本是发展的方向, 有报道也曾发现用 XE-5000 血液分析仪检测非血液体液标本, 均能满足临床检测的需要^[8-9]。需要注意的是, 使用仪器法在检测红细胞计数时, 仪器只显示整数, 结果仅供参考, 还需要人工镜检相结合使用^[10]。本研究表明 XT-4000i 血细胞分析仪检测胸腔积液、腹腔积液及脑脊液的结果与传统手工结果相关性好, 能够替代传统手工镜检

法。但本次研究中未涉及标本污染率、检测结果精密度以及特殊细胞的检测结果, 这将在以后的工作中进行完善。

总之, XT-4000i 血细胞分析仪能够满足临床体液标本常规检测的需要, 具有省时、快速等优点, 可以在临床推广使用。

参考文献

- [1] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床操作规程[M]. 3 版. 南京, 东南大学出版社, 2006: 312-317.
- [2] 周艳君. 血细胞分析仪在胸水白细胞测定中的临床价值[J]. 医学信息, 2009, 22(7): 613-614.
- [3] 曹研, 沙玲. UF-100 全自动尿沉渣分析仪动态监测胸水标本的临床意义[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(7): 1589-1590.
- [4] 谭家成, 朱网娣. UF-100 全自动尿沉渣分析仪在脑脊液检查中的应用[J]. 江西医学检验, 2003, 21(5): 403.
- [5] 张庆芳. UF-1000i 全自动尿沉渣分析仪在胸腹水检测中的应用[J]. 中国实用医药, 2009, 33(4): 34-35.
- [6] 王兰兰. 医学检验项目选择与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 174-180.
- [7] 熊立凡, 金大鸣. 脑脊液常规检查及进展[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(10): 714-716.
- [8] 陆进, 金燕, 吴元健. XE-5000 血液分析仪检测非血液体液的性能力评价[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(4): 318-319.
- [9] 王刚, 张延京. 胸腹水有核细胞计数 XE-5000 全自动血液分析仪与手工检测比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(6): 441-442.
- [10] 胡晓卫, 白雯. 自动化分析仪在胸腹水细胞计数及分类中的应用[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(7): 928-929.

(收稿日期: 2013-10-19)

(上接第 895 页)

估更为合理。而笼统使用所有实验室室内质控数据, 不仅不能反映偏倚的真实情况, 甚至还错误评估不确定度。国外学者建议评定偏倚时使用至少 6 批次 EQA 数据, 不宜使用单次 EQA 结果评定不确定度, 与本研究相一致。本文还忽视不确定度结果与样本浓度密切相关, 表明实验室评定的是结果不确定度^[9]。同一浓度样本不同方法或用相同的方法使用不同的信息评定出结果有一定的差异, 因此要合理使用相关信息。

不确定度大小表明该结果的可信赖程度, 是测量结果质量指标。一般来讲, 不确定度越小, 测量水平越高, 测量的使用价值越高。临床实验室不确定度评定在什么水准为最适宜呢? 不确定度越小, 测量水平越高, 是不是越小越好呢? 显然不是, 按照溯源传递原理医学常规方法不确定度应大于参考方法, 参考实验室 LDH 在为 360 U/L 时扩展不确定度为 1.5%, 在 177 U/L 时扩展不确定度为 2.3%。当常规方法检测结果小于参考方法时, 可能遗漏了相关信息, 一些不确定因素没计算进去, 需要重新评定; 当不确定度太大时, 是检测系统存在问题, 还是重复评定影响因素, 这些均需深入研究。此外, 临床实验室评定不确定度应建立一个目标不确定度。在标准建立之前, 所有测量数据应符合“常规分析项目总分析不精密度和不准确度的推荐和临时质量规范”要求。

测量不确定度评定是医学实验室认可、检验结果互认内在要求, 测量不确定度能实现不同实验室结果比较, 具有重要的实践意义。临床实验室如何合理评定测量不确定度仍然是一

个值得探讨和深究的问题。本研究为临床实验室评定测量不确定度提供思路。

参考文献

- [1] 王景阳, 托景堂, 于庆杰. 分析前测量不确定度评定方法探讨[J]. 国际医学检验杂志, 2011, 32(3): 427-428.
- [2] 陈文祥. 临床检验测量不确定度[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(5): 321.
- [3] 吕京. 常规临床检验结果不确定度的若干问题[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(5): 322-323.
- [4] 黄永富, 许文荣, 曹兴建. 全自动生化分析仪检测系统过程能力与不确定度的研究[J]. 国际医学检验杂志, 2010, 31(7): 650-652.
- [5] 刘小娟, 江咏梅, 王泓, 等. 临床生化检验测量不确定度的初步研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(11): 1086-1087.
- [6] 陈孝红, 杨红英, 邵文琳, 等. 利用室内质控和室间质评资料计算测量不确定度[J]. 国际医学检验杂志, 2009, 30(2): 194-195.
- [7] 单斌, 王玉明, 郭冲, 等. 测量的不确定度在临床化学检验中的初步应用[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(5): 89-91.
- [8] 张晓红, 刘向祥, 文江平, 等. 利用“室内质控和室间质评”数据评估临床生化检验中的测量不确定度[J]. 中华医学检验杂志, 2010, 35(5): 457-462.
- [9] 王惠民, 季伙燕. 医学检验中应该评定“测量程序”还是“测量结果”的不确定度[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(5): 324-326.

(收稿日期: 2013-12-17)

准差和变异系数。

1.3.4.2 方法偏倚的计算 根据北欧测试合作组织(Nordtest)方法,收集 2010~2011 年卫生部临检中心 EQA 的回报结果,按下述公式进行方法偏倚的计算。

$$bias = \left| \frac{X_i - X}{X} \right| \times 100$$

bias:偏倚百分比;X:卫生部临检中心 EQA 评价提供的靶值;X_i:实验室的测定值。

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum bias_i^2}{n}}$$

RMS_{bias}:相对偏倚;bias_i:偏倚;n:质控样品次数。

$$u(cref) = S_R / m^{1/2}$$

S_R:室间质控期间复现性;m:实验室数,当 m 很大时可以不考虑。

$$u(bias) = [RMS_{bias}^2 + u(cref)^2]^{1/2}$$

u(bias):偏倚引入的标准不确定度;u(cref):室间质控物的标准不确定度。

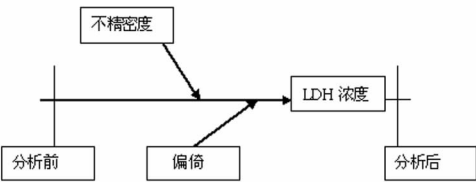


图 1 简化的因果关系图

1.3.4.3 计算合成相对扩展不确定度 3 种方案评定合成相对扩展不确定度。方案 1:室内质控(IQC)不精密度引入的不确定度和参加 EQA 实验室不分组偏倚引入的不确定度;方案 2:IQC 不精密度引入的不确定度和 EQA 以仪器分组偏倚引入的不确定度;方案 3:IQC 不精密度引入的不确定度和 EQA 以试剂分组偏倚引入的不确定度。扩展不确定度使用下列公式和包含因子 2 (95%置信水平)进行计算。

$$\%U = 2 \times [u(CV)^2 + u(bias)^2]^{1/2}$$

u(CV):实验室 IQC 不精密度引入的标准不确定度;u(bias):EQA 偏倚引入的标准不确定度。

1.4 统计学处理 不确定度的评定及统计分析用 Excel 2003 软件完成。

2 结 果

2.1 IQC 不同时间不确定度评定研究 研究不同时间段实验室内的不精密度引入的测量不确定度,中值 1~6 月不确定度分别为 2.8%、2.7%、2.7%、2.6%、2.7%、2.7%,高值 1~6 月不确定度分别为 2.2%、2.3%、2.4%、2.2%、2.3%、2.3%;不同时间段 CV 变化较小、趋于一致,提示本实验室仪器、方法较为稳定。

2.2 EQA 偏倚引入的不确定度 将本室 2010 年、2011 年 EQA 数据进行评定,不分组 u(bias)为 8.8%,仪器分组 u(bias)为 3.7%,试剂分组 u(bias)为 3.1%。结果见表 1。参加卫生部质控不分组、仪器、试剂评定偏倚引入不确定度结果差异较大。在研究质评次数对偏倚引入不确定度影响时发现仅使用单次质评信息存在风险,如 2010 年第 1 次 6 批号质评 EQA 结果,不分组 u(bias)为 10.9%,仪器分组 u(bias)为 7.8%,试剂分组 u(bias)为 6.0%。总之,合理的使用 EQA 结果是评定偏倚引入不确定评定的前提。

2.3 合成相对扩展不确定度 3 种方案合成扩展不确定度,

结果见表 1。方案 1 评定结果较大,方案 2 与方案 3 结果相近。

表 1 3 种方案合成扩展不确定度比较(%)

分量	方案 1		方案 2		方案 3	
	中值	高值	中值	高值	中值	高值
u(CV)	2.7	2.3	2.7	2.3	2.7	2.3
u(bias)						
不分组	8.8	8.8	—	—	—	—
仪器分组	—	—	3.7	3.7	—	—
试剂分组	—	—	—	—	3.1	3.1
U	18.0	18.0	9.2	8.7	8.2	7.7

—:此项无数据。

3 讨 论

由于医学实验室特殊性和复杂性,测量不确定度在医学实验室应用发展缓慢。在杨振华教授等宣教下许多学者对医学实验室测量不确定度进行研究[2-4]。临床实验室专业人员也渐渐意识到测量不确定度重要性,并初步形成共识,即常规实验室需要进行测量不确定度评定。关键的问题是如何进行评定。

测量不确定度的评定方法一般分为“自下而上”方法和“自上而下”方法,前者较适合研究性测量的不确定度评定,后者适合医学常规实验室。

“自上而下”方法主要考虑不精密度和偏倚引入的不确定度。采用“自上而下”方法评定时,不精密度应用 6 个月或更长的数据,可涵括检测的各个环节的不确定度分量,如不同的试剂批号、校准品批号、操作者、操作条件变化、日间、月间等分量,是一个全面的不确定度。本研究认为 1 个月 CV 与累计与 6 个月比较差异无统计学意义(P>0.05),实验室 CV 基本趋于恒定,表明检测系统稳定。与本实验室较长时间段内使用一个批号试剂,操作人员相对固定,操作环境恒定等有关。这种情况下可用 1 个月的不精密度来进行实验室测量不确定度评定。如果使用较长时间的 IQC 数据,尤其该期间检测系统出现过明显波动,测量不确定度就有可能被高估。

偏倚引入的不确定度是另一个主要分量。中国参加卫生部室间质评实验室有很多,靶值的设定应有代表性,才能更好反映实验室结果的一致性。影响 EQA 靶值的因素很多,如质评分组、质控物基质效应、质控物保存运输条件、人员操作等,上述因素均可能对不确定度评定结果产生影响。国内刘小娟等[5]研究 LDH 为 79 U/L 时扩展不确定度为 3.06%,相对扩展不确定度为 3.8%。陈孝红等[6]利用 IQC 和 EQA 资料评定两水平 LDH 质控品相对扩展不确定度分别为 9.83%和 9.43%。单斌等[7]以批内、批间重复性和方法偏倚为分量,评定 LDH 测量不确定度为 20.8%;以长期重复性和校准品不确定度为分量,测量不确定度为 4.2%。张晓红等[8]利用 IQC 和 EQA 数据评估 LDH 不确定度,考虑校准因素和不考虑校准因素相对扩展不确定度分别为 14.21%和 8.40%。本研究利用 IQC 和 EQA 数据评定 LDH 催化活性浓度为 190 U/L、360 U/L 的不确定度,方案 1 评定结果较大,方案 2 与方案 3 结果相近,其原因测量不确定度的评估大小主要取决于 EQA 的靶值设定[6-7];此外,组内参加质评的实验室数量也影响评定结果,因此方案 2 最适宜,其相对扩展不确定度为 9.2%和 8.7%。总之,不同分组(仪器、试剂)统计数据其产生偏倚引入不确定度分量不尽相同,本研究按仪器分组评(下转第 897 页)