

利用室间质评回报结果对临床生化检验常规项目不确定度评定的方法探讨^{*}

刘 靖, 陈 特, 邓小玲, 张 磊, 毕小云[△] (重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

【摘要】 目的 采用 A、B 类评定方法, 探索检验医学临床生化常规项目测量不确定度的评估方法。**方法** 利用批内、批间变异、厂家提供的标准品不确定度以及 2010~2012 年室间质评数据来计算实验室主要常规生化项目的测量合成不确定度以及扩展不确定度。**结果** 在构成不确定度的分量中, 系统偏倚对不确定度的贡献量最大, 其次为不精密度分量, 再次为校准品分量。总胆红素、直接胆红素、尿素氮以及磷的不确定度均较高; 三酰甘油、尿酸、肌酸激酶、镁等项目达到了比较理想的水平, 其他项目均达到了合格的水平。**结论** 该测量不确定度的评定方法简便易行, 便于直观地表达不同因素对测量结果的影响程度, 但是将其切实用于临床还需要更多的摸索。

【关键词】 测量不确定度; 临床生化; 室间质评

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)02-0152-03

Method study on evaluation of measurement uncertainty in clinical biochemical routine detection items by return report results of external quality assessment^{*} LIU Jing, CHEN Te, DENG Xiao-ling, ZHANG Lei, BI Xiao-yun[△] (Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Objective To adopt the type A and B evaluation methods to study the evaluation method of the measurement uncertainty of clinical biochemical routine test items. **Methods** The variations of within-run and between-run, the uncertainty of the standard substance provided by manufacturers and the data of the external quality assessment (EQA) during 2010—2012 were adopted to calculate the combined and expanded uncertainties of the main routine clinical biochemical test items. **Results** Among the components constituting the uncertainty, the systematic bias contributed most to the measurement uncertainty, followed by the imprecision component and the calibrator component. The measurement uncertainties of TBil, DBil, BUN and phosphorus were higher; TG, UA, CK and Mg reached the more ideal level, and the other items were qualified. **Conclusion** This evaluation method is simple, easy to operate and convenient to intuitively express the influence degree of different factors on the detection results, but its practical application in clinic needs more exploration.

【Key words】 measurement uncertainty; clinical biochemistry; external quality assessment

医学检验的执行过程是对人体标本的各种特性进行赋值的过程。这个过程无疑将受到分析前、分析中乃至分析后多种因素的影响, 从而导致赋值与“真值”之间的差距。误差理论很好地说明了单次具体数值与“真值”之间的量化关系; 但是, 在重复条件下进行测量时, 不确定度则能更好地体现赋值的分散性和检测质量。因此, 测量不确定度相对于误差完全不同, 但互有关联, 是误差理论的发展。ISO15189《医学实验室质量与能力的专用要求》对测量不确定度专门提出了相关要求; 应当考虑测量不确定度的重要影响因素。可行时, 应当根据检验申请者的要求提供测量不确定度的信息^[1]。因此, 本研究旨在探索不确定度在临床生化检验中的应用。

1 材料与方法

1.1 仪器 采用 Roche 公司 Modular DDPP 全自动生化分析仪, 试剂为 Roche 公司原装试剂。

1.2 数据来源

1.2.1 批内变异 用高、低浓度两种混合血清分别在同一分

析批内连续测定 20 次, 计算均值和变异系数 (CV), 分别为批内 CV_1 和批内 CV_2 。

1.2.2 批间变异 用高、低浓度两种质控品 (批号 PPU 163957 PUN 162319) 每天随标本测定, 连续测定 20 d, 计算 CV, 分别为批间 CV_1 和批间 CV_2 。

1.2.3 校准品不确定度 (CV_{cal}) 采用 B 类评定方法。由 Roche 公司提供 (批号 Roche cfas 163947)。

1.2.4 方法偏倚的计算 (CV_{bias}) 依据 2010~2012 年卫生部室间质评回报数据, 按如下计算公式计算:

$$s_{dr} \% = \sqrt{\frac{\sum (d_{ri} \% - d_m \%)^2}{n-1}}$$

$$CV_{bias} = \sqrt{(d_m \% / 2)^2 + s_{dr}^2}$$

其中, $d_{ri} \%$ 为每个检测的相对差值 (偏倚), $d_m \%$ 为相对差值 (偏倚) 的平均值; $s_{dr} \%$ 为其标准差; n 为室间质评的次数。

1.3 方法

^{*} 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助项目 (财社 [2010] 305 号)。 作者简介: 刘靖, 女, 初级技师, 本科, 主要从事临床生化工作。 [△] 通讯作者, E-mail: 81338146@qq.com。

1.3.1 检测方法 丙氨酸氨基转移酶(ALT)采用速率法、门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用速率法、碱性磷酸酶(ALP)采用速率法、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)采用速率法、总胆红素(TBil)钒酸氧化法、直接胆红素(DBil)采用钒酸氧化法、总蛋白(TP)采用双缩脲法、清蛋白(Alb)采用溴甲酚绿法、尿素氮(BUN)采用酶法、尿酸(UA)采用尿酸酶法、肌酐(Crea)采用酶法、糖(Glu)采用己糖激酶法、总胆固醇(TC)采用氧化酶法、三酰甘油(TG)采用氧化酶法、乳酸脱氢酶(LDH)采用速率法、肌酸激酶(CK)采用速率法、前清蛋白(PA)采用免疫比浊法、钙(Ca)采用邻甲酚酞络合酮(OCPC)比色法、镁(Mg)采用终点比色法、磷(PHOS)采用磷钼酸比色法。

1.3.2 合成不确定度(u_c)的计算方法

$$u_c = \sqrt{CV_W^2 + CV_b^2 + CV_{bias}^2 + CV_{cal}^2}$$

其中, CV_W =批内变异; CV_b =批间变异; CV_{bias} =偏倚的不确定度; CV_{cal} =校准品的不确定度^[2]。

1.3.3 扩展不确定度(U)的计算方法

$U = u_c \times K$ (取 95%的置信区间,包含因子 $K=2$)。

2 结 果

2.1 高、低两种水平混合血清的批内变异和批间变异以及厂家提供的校准品不确定度统计结果见表 1。

表 1 高、低水平混合血清批内、批间变异及厂家提供的校准品不确定度统计(%)

检验项目	批内 CV_{W1}	批间 CV_{b1}	批内 CV_{W2}	批间 CV_{b2}	校准品 CV_{cal}
ALT	2.33	2.56	0.76	1.06	0.92
AST	2.74	3.13	1.18	2.02	0.83
ALP	0.75	1.15	0.65	0.96	1.40
GGT	1.62	2.26	0.83	1.66	1.04
TBil	0.89	3.47	0.94	3.46	1.59
DBil	2.14	4.15	1.06	4.01	0.68
TP	0.37	0.50	0.71	0.52	0.64
Alb	1.65	3.22	1.18	1.38	0.46
BUN	1.48	1.70	0.68	1.69	0.23
UA	0.99	0.79	0.74	1.26	1.84
Crea	1.71	1.19	1.15	0.91	3.08
Glu	1.43	2.40	1.43	2.53	1.63
TC	1.23	0.97	0.97	1.23	0.06
TG	1.53	2.43	2.02	1.21	0.01
LDH	0.71	2.93	0.66	3.33	3.73
CK	0.72	1.48	0.69	0.70	0.04
PA	1.74	1.50	1.93	2.40	5.07
Ca	1.05	1.24	0.78	1.97	0.80
Mg	0.74	0.93	0.58	0.99	0.02
PHOS	0.78	0.46	0.78	0.37	0.01

2.2 偏倚不确定度的计算 根据卫生部临床检验中心组织的从 2010~2012 年 3 年共 9 次全国常规化学回报结果,分别在高、低浓度两种水平上计算各个项目的偏倚。结果见表 2。

表 2 高、低水平混合血清的偏倚不确定度计算(%)

检验项目	低值水平			高值水平		
	CV_W	CV_b	CV_{bias}	CV_W	CV_b	CV_{bias}
ALT	-4.40	4.81	5.29	-5.51	2.96	4.04
AST	-6.00	2.40	3.84	-4.74	1.99	3.09
ALP	-10.04	4.15	6.51	-16.64	3.68	9.10
GGT	1.52	5.29	5.35	5.46	4.01	4.85
TBil	-5.69	8.37	8.84	-2.86	5.01	5.21
DBil	0.60	8.44	8.45	4.61	7.32	7.67
TP	-2.35	2.03	2.35	-1.82	2.07	2.26
Alb	-1.95	3.28	3.43	2.09	1.44	1.78
BUN	2.17	4.54	4.67	3.19	3.89	4.21
UA	-1.67	2.97	3.08	1.08	1.82	1.90
Crea	1.38	5.73	5.77	1.90	3.87	3.98
Glu	-1.49	2.75	2.85	-1.29	2.52	2.60
TC	0.62	1.22	1.26	2.24	2.64	2.87
TG	-0.43	3.54	3.55	-1.61	3.95	4.03
LDH	-1.16	0.96	1.12	0.99	1.06	1.17
CK	-5.78	5.47	6.18	-3.54	3.38	3.82
PA	-1.17	1.70	1.80	-1.41	1.14	1.34
Ca	-0.94	5.82	5.84	0.51	2.75	2.76
Mg	-6.54	2.62	4.19	0.26	1.63	1.63
PHOS	-4.40	4.81	5.29	-5.51	2.96	4.04

2.3 合成不确定度(u_c)和扩展不确定度(U)的计算 根据前述公式,用室内 CV 、室间 CV 、校准品不确定度以及系统偏倚不确定度分别计算高、低浓度情况下的系统测量合成不确定度、扩展不确定度以及与 CLIA'88 允许总误差(TEa)进行比较,结果见表 3。

表 3 合成不确定及扩展不确定的计算

检验项目	u_{c1}	u_{c2}	U_1	U_2	允许 TEa
ALT	6.39	4.34	12.78	8.69	20
AST	5.72	3.96	11.44	7.93	20
ALP	6.80	9.28	13.60	18.56	30
GGT	6.12	5.30	12.24	10.59	20
TBil	9.67	6.52	19.34	13.04	20
DBil	9.68	8.75	19.36	17.49	20
TP	2.51	2.51	5.03	5.02	10
Alb	5.01	2.58	10.01	5.17	10
BUN	5.19	4.59	10.38	9.19	9
UA	3.80	3.02	7.61	6.04	17
Crea	6.86	5.24	13.73	10.48	15
Glu	4.31	4.23	8.62	8.45	10
TC	2.01	3.27	4.02	6.54	10
TG	4.57	4.67	9.13	9.33	25

续表 3 合成不确定及扩展不确定的计算

检验项目	u_{c1}	u_{c2}	U_1	U_2	允许 TEa
LDH	4.93	5.18	9.85	10.35	20
CK	6.40	3.94	12.79	7.89	30
PA	5.85	6.08	11.70	12.16	20
Ca	6.11	3.57	12.23	7.14	20
Mg	4.36	1.99	8.71	3.99	25
PHOS	5.37	4.13	10.73	8.26	10.7

3 讨 论

本文通过以批内、批间重复性、方法偏倚以及校准品分量计算测量不确定度。在构成不确定度的分量中,系统偏倚对不确定度的贡献量最大,其次为不精密度量分量,再次为校准品分量。从表 3 中与卫生部允许总误差的比较可知,本实验室常规生化项目除了个别项目,如 Alb 稍高以外,整体不确定度水平均达到了卫生部的要求。但是,低值水平的不确定度整体较高值水平大,因此本科室建议是否可以考虑在高浓度时应用相对测量不确定度而在低浓度时应用绝对测量不确定度。另外,无论低值水平还是高值水平的 TBil、DBil 以及 ALP 的不确定度均很高,分别达到了 DBil 高值水平(19.36%)、TBil 高值水平(19.34%)、ALP 低值水平(18.56%)。也有部分项目的不确定达到了比较理想的水平,如:TP、UA、TC 等。这说明测量不确定度的评定与允许 TEa 具有一定的可比性,为临床检验提供了很好的评估指标。

在常规临床检验过程中,不确定度的作用广泛^[3-4]:(1)对相同患者的多次检测结果在有波动的情况下可以通过不确定度评估检测值的变化幅度及是否存在本质差异;(2)在医学决定水平附近,通过不确定度有助于进一步了解其临床意义;(3)在实验室管理过程中,便于分析各因素对不确定度的贡献量,便于更好地提高检测质量。因此,自从 1995 年 ISO 出版《测量不确定度表示指南》(简称 GUM)以来,不确定度在计量检测行业的应用日趋广泛^[5-6]。

由于不确定度与仪器、方法、环境、参考物质、个体生物变异等因素均有联系,而且其贡献度是不同的,因此,GUM 评定

不确定度的思路比较复杂,不利于临床工作的开展。本文通过对室内质控、室间质评数据,以及校准品不确定度 4 个主要分量对不确定度进行了评定,对临床工作具有一定的指导意义和帮助。同时,只有对检验工作各个因素及时细化和整改,充分评估各分量对 GUM 的贡献度,并且具备有效的质量保证和控制措施,确保过程稳定和在控,才能有助于促进实验室标准化、规范化管理,增强实验室人员的检查能力,提高服务水平^[7-8]。

测量不确定度同时存在其自身的短板,由于其受影响的因素太多,不确定度值的确定是很困难的。因此,其完全用于指导临床检验还需进一步的验证和摸索。

参考文献

[1] 陈文祥. 临床检验测量不确定度[J]. 临床检验杂志, 2011,29(5):321.

[2] 周铁成,张莹,岳乔红,等. 运用 ISO15189 质量体系过程中对临床生化测量结果不确定度评估的一些探讨[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(6):154-155.

[3] 张莹,周铁成,岳乔红,等. 探讨测量不确定度在临床生化检验中的应用[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(5):92-94.

[4] 朱红梅,吴美辉,罗丹,等. 临床生化检验测量不确定度的评估[J]. 检验医学与临床,2012,9(8):922-923.

[5] Westgard JO. Managing quality versus measuring uncertainty in the medical laboratory[J]. Clin Chem Lab Med, 2010,48(1):31-40.

[6] 鲁涛,李江,赵兴波,等. 临床生物化学实验室测量不确定度的评估[J]. 临床检验杂志,2010,28(3):224-226.

[7] 雷名禄. 临床生化检验测量不确定度的评估[J]. 当代医学,2013,19(7):23-24.

[8] 黄永富,许文荣,曹兴建,等. 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]. 国际检验医学杂志, 2010,31(7):650-652.

(收稿日期:2013-07-10 修回日期:2013-09-30)

(上接第 151 页)

诊患者认知障碍的横断面调查[J]. 医学研究杂志,2011, 40(3):58-60

[8] 郭宗君,于焕清,邢昂,等. 老年痴呆患者生活高危因素探讨[J]. 中国老年学杂志,2011,31(17):3228-3230.

[9] Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project[J]. Am J Clin Nutr,2006,83 (2):355-361.

[10] 杨星,黄文滂,杨敬源,等. 贵阳市社区老年人群阿尔茨海默病危险因素病例对照研究[J]. 现代预防医学,2007,34

(18):3436-3441.

[11] 刘雪梅,沈志霞,吴寿岭. 老年人认知功能障碍的危险因素分析[J]. 山东医药,2007,47(26):95-96.

[12] 周东升,徐银儿,陈中鸣,等. 老年人轻度认知功能障碍患病调查[J]. 中国公共卫生,2011,27(11):1375-1377.

[13] Wang HX, Karp A, Herlitz A, et al. Personality and lifestyle in relation to dementia incidence [J]. Neurology, 2009,72(1):253-259.

(收稿日期:2013-06-26 修回日期:2013-08-10)