

移动差值控制图评估临床实验室肌钙蛋白不确定度^{*}

李 丽, 李小佩[#], 王建新[△], 施英娟, 顾文超, 王惠民(南通大学附属医院检验科, 江苏南通 226001)

【摘要】目的 运用控制图评估肌钙蛋白 I(cTnI)测量不确定度。**方法** 采用日本东曹 AIA-1800 全自动荧光磁微粒酶免分析仪测定 cTnI 控制品, 1 次/天, 共 30 d; 用 Anderson-Darling 法检验数据的正态分布性和独立性; 建立单值-移动差值及指数加权移动平均值控制图及评估不确定度。**结果** Anderson-Darling 检验 cTnI 质控数据为正态分布性且具有独立性, 结果测量不确定度为 $(0.218 \pm 0.016) \mu\text{g/L}$, $(k=2)$ 。**结论** 移动极差控制图法可用于来评估 cTnI 结果不确定度, 本研究为临床实验室评价不确定度提供了新的思路。

【关键词】 移动差值控制图; 不确定度; 肌钙蛋白 I

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1218-02

Evaluation on determination uncertainty of cTnI in clinical laboratory with mobile difference control chart^{*} LI Li, LI Xiao-pei[#], WANG Jian-xin[△], SI Ying-juan, GU Wen-cao, WANG Hui-min (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

【Abstract】Objective To use the control chart technique for evaluating the measurement uncertainty of cTnI. **Methods** The control of cTnI was detected by TOSOH AIA-1800 automatic enzyme immunoassay system once a day for 30 d. The Anderson-Darling method was adopted to test the normal distribution and independence of the cTnI data; the control chart of single value, mobile difference and exponentially weighted moving average was established and the uncertainty was evaluated. **Results** The Anderson-Darling test showed that the cTnI quality control data were the normal distribution with independence. The measurement uncertainty of cTnI was $(0.218 \pm 0.016) \mu\text{g/L}$, $(k=2)$. **Conclusion** The mobile difference control chart could be used to evaluate the uncertainty of cTnI results. This research provides a new idea for clinical laboratory evaluating the measurement uncertainty.

【Key words】 moving range chart control chart; uncertainty of measurement; cTnI

ISO15189:2012 5.5.1.4 提出实验室应为检验过程中用于报告患者被测量的每个测量程序确定测量不确定度。实验室应规定每个测量程序的测量不确定度性能要求, 并定期评审测量不确定度的评估结果^[1]。临床实验室工作量大, 影响因素多, 如何合理评估临床实验室不确定度是检验科同仁们关注的焦点。经典 GUM 法的复杂模式评定常规测量的不确定度, 操作繁琐, 不利于临床工作的开展。“top-down”法在控制不确定度来源或程序的前提下评定测量不确定度, 即运用统计学原理直接评定特定测量系统受控结果的测量不确定度。21 世纪初, 一些计量专家与检验专家建议用室内控制品测量所得出的数据的 2 倍标准差作为扩展不确定度结果。前提是测量结果在控, 不考虑实验室偏移。近年来, 国内学者根据“top-down”原理建立多种不确定度评定案例, 有利推动了临床实验室评定不确定度的研究和探索^[2-5]。控制图(休哈特控制图)涵盖了所有产生随机误差的因素, 如时间、人员、仪器校正等, 是一种判断测量过程有效的统计方法。通过对检测过程进行长期连续的监视, 发现系统误差, 及时采取措施减小其影响, 使测量结果准确。当质量出现失控状态或呈现失控趋势的时候, 控制图及时反映, 起到预警作用, 促进实验室持续改进。国家标准 GB/T27407-2010 建议使用统计控制图法评定不确定度, 中国合格评定国家认可委员会(CNAS)发布的 GL34 指南文件提出控制图技术可用于来进行不确定度评估^[6-7]。这种方法能否用于医

学实验室进行不确定度评估呢? 本文以肌钙蛋白 I(cTnI)为例, 运用控制图评估测量不确定度, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

1.1.1 标本 美国伯乐(BIO-RAD)公司定值质控血清, 批号 23551。

1.1.2 试剂和校准品 日本东曹公司 AIA-PACK cTnI 检测试剂盒, 试剂批号 DY188A6, 校准品批号 38832。

1.1.3 仪器 日本东曹 AIA-1800 全自动荧光磁微粒酶免分析仪。

1.2 测量方法 AIA-1800 全自动荧光磁微粒酶免分析仪随标本测定控制品 cTnI 浓度。

1.3 不确定度评估^[7]

1.3.1 数据正态性和独立性检验 Anderson-Darling (AD) 统计量检验测量数据的正态性, 收集所有测量结果, 排除离群测量结果, 计算平均值(\bar{X})、标准偏差(S)、 A^2 标准偏差、 A^{2*} 标准偏差。AD 统计量(A^2 、 A^{2*})包括以下步骤:

有效结果排序成 $X_1 \leq X_2 \leq X_n$ 。

X_i 值标准变量计算如下: $w_i = \frac{(X_i - \bar{X})}{S} \dots (i = 1 \dots n)$ (公式 1)。

使用标准化正态变量的累积概率表, 将 w_i 值换算成标准

* 基金项目: 南通大学自然科学基金(13Z018)。

作者简介: 李丽, 女, 本科, 主管技师, 主要从事实验室管理工作。 # 共同第一作者。 △ 通讯作者, E-mail: wwbft@126.com。

正态累积概率 p_i 值:

$$A^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (2i-1)[Ln(p_i) + Ln(1-p_{n+1-i})]}{n} - n \text{ (公式 2)}$$

$$A^{2*} = A(1 + \frac{0.75}{n} + \frac{2.55}{n^2}) \text{ (公式 3)}$$

移动差值 MR 、移动差值均值 \overline{MR} 、标准偏差 (S_{MR})、标准偏差 $A^2(S_{MR})$ 、标准偏差 $A^{2*}(S_{MR})$ 。

$$MR = |X_{i+1} - X_i| \text{ (公式 4)}$$

$$\overline{MR} = \frac{\sum_{i=1}^n MR_i}{n-1} \text{ (公式 5)}$$

$$S_{\overline{MR}} = S_r = \frac{\overline{MR}}{1.128} \text{ (公式 6)}$$

$$w(MR)_i = \frac{(X_i - \overline{X})}{S_{MR}} \text{ (公式 7)}$$

标准偏差 $A^2(S_{MR})$ 、标准偏差 $A^{2*}(S_{MR})$ 参见公式 2、3。

1.3.2 建立控制图 根据公式计算建立控制品测量数据的单值图-指数加权移动平均值 ($EWMA$) 叠加图和移动差值 MR 图。

$$EWMA_i = X_0 \text{ (公式 8)}$$

$$EWMA_i = (1 - \lambda) EWMA_{i-1} + \lambda X_i \text{ (公式 9)}$$

$$EWMA_i \text{ 上限}(UCL_{上}) = \overline{X} + 3S_R \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda}} \text{ (公式 10)}$$

$$EWMA_i \text{ 下限}(LCL_{下}) = \overline{X} - 3S_R \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda}} \text{ (公式 11)}$$

式中 λ 指数加权因子取值 0.4。

$$UCL = \overline{X} + 2.66 \times \overline{MS} \text{ (公式 12)}$$

$$LCL = \overline{X} - 2.66 \times \overline{MS} \text{ (公式 13)}$$

$$UCL_{MR} = 3.26 \times \overline{MS} \text{ (公式 14)}$$

1.3.3 系统误差检验 根据公式 15 计算系统误差是否可忽略。

$$t = \frac{\sqrt{n}[\overline{X} - RQV]}{S} \text{ (公式 15)}$$

式中 RQV 为 BIO-RAD 公司定值质控血清提供的靶值, S 为标准差, n 为测量次数。

1.3.4 不确定度评估 移动差值图中显示为随机分布的图形, 可以认为测量系统仅受随机误差的影响。期间精密测量条件下, 计算不确定度 (U)。

$$U = 2 \times S_R \text{ (公式 16)}$$

2 结果

2.1 cTnI 质控数据 平均值为 $0.218 \mu\text{g/L}$; 标准偏差 S 为 $0.008 \mu\text{g/L}$; A^2 标准偏差 S 为 $0.758 \mu\text{g/L}$ 。 A^{2*} 标准偏差 S_R 为 $0.737 \mu\text{g/L}$ 。 A^2 值小于 $1.0 \mu\text{g/L}$, 表明测量系统处于正态分布控制状态且具有独立, 正态性检验概率见图 1。 $cTnI$ 质控数据移动差值平均值 MR 为 $0.010 \mu\text{g/L}$; 标准偏差 S_R 为 $0.008 \mu\text{g/L}$; $A^2(MR)$ 为 $0.409 \mu\text{g/L}$, $A^{2*}(MR)$ 为 $0.398 \mu\text{g/L}$ 。 $A^{2*}(MR)$ 小于 $1.0 \mu\text{g/L}$, 表明测量系统处于正态分布控制状态且具有独立, 正态性检验概率图见图 2。

2.2 cTnI 控制品测量数据的 EWMA 叠加图和移动差值 MR 图 见图 3、4。

2.3 系统误差检验 t 值为 1.54, 已知 $t_{临界}$ 为 2.045, $t < t_{临界}$, 表明本方法系统误差可忽略不计。

2.4 U 评估, 根据公式 6 计算 S_R 为 $0.008 \mu\text{g/L}$, 根据公式 16 测量结果的 U 为 $(0.218 \pm 0.016) \mu\text{g/L}$, ($k=2$)。

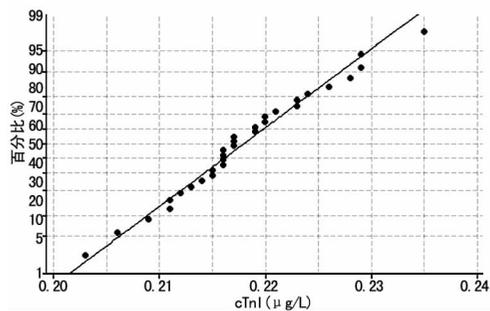


图 1 cTnI 质控数据 AD 法正态性检验概率图

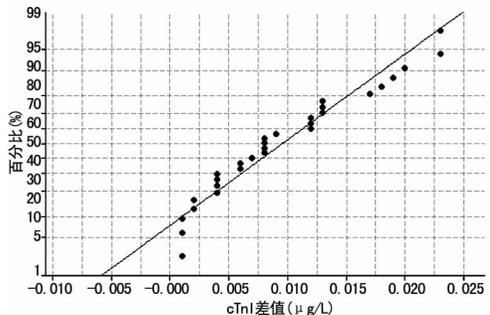
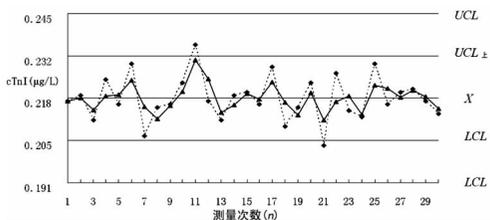


图 2 cTnI 质控数据差值 AD 法正态性检验概率图



注: —— 测量数据单值线, - - - 为指数加权移动平均值线。

图 3 cTnI 单值-EWMA 叠加图

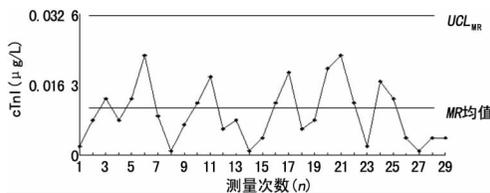


图 4 cTnI 移动差值控制图

3 讨论

移动差值控制图可判断测量过程是否处于正常状态, 根据 AD 方法检验测量系统是否为正态分布控制状态和独立性, 通过 MR 控制图、 $EWMA$ 进行叠加检测、监控检测有效性数据的发展趋势。控制图技术可以将试剂的老化、仪器的漂移、人员操作的波动、实验室环境的变化等系统效应因素组成批次进行监控; 还可检测测量体系长期的稳定性、精密度和偏倚等, 验证测量体系的性能。本研究 AD 正态性统计量 $A^2(MR)$ 、 $A^{2*}(MR)$ 值分别为 0.409 及 $0.398 \mu\text{g/L}$, 小于 $1.0 \mu\text{g/L}$, 证明测试方法是处于统计受控 (即样品的独立测量结果与其标准浓度呈正态分布)。控制品平均值为 $0.218 \mu\text{g/L}$; 标准偏差为 $0.008 \mu\text{g/L}$, 通过 t 检验判断系统误差差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可忽略不计。从图 3 数据分布来看, 测量系统仅受随机变异影响; $EWMA$ 值叠加有助于测量值偏倚的监测和随机因素的微小预测控制。图 4 表明测量系统仅受随机误差影响, 偏倚受控。祝文彩等^[8]认为单值-移动极差法比传统质控图更能合理地判断质量结果, 与本研究基本一致。(下转第 1222 页)

为,吸烟可能致人体免疫力下降,抵御感染能力降低,这可能是相关报道认为其具有相关性的原因。

3.3 HPV 感染的主要途径 HPV 主要感染途径包括性行为、免疫状况及孕产情况。本研究结果显示,性伴侣多或配偶性伴侣多的女性 HPV 感染率高,由此证实性行为是 HPV 感染的主要接触性诱因。初次性行为年龄小的女性生理与心理发育不全,机体免疫能力可能也差于成年女性,吸烟和被动吸烟可能造成机体免疫力下降,多次流产可能造成生殖器局部免疫力低下,这些可能是 HPV 感染率上升的免疫因素。也有研究认为,人类免疫缺陷病毒感染的人群发生 HPV 感染的比例也较高,可能与免疫力不足有关。总之机体免疫力下降易影响宫颈组织对病毒感染的抵抗能力,从而加大 HPV 感染的风险。

3.4 HPV 感染的预防 (1)加大宣传力度,使更多的女性认识到 HPV 感染的主要途径,了解预防措施,实现防治结合;(2)增加临床筛查力度,对有性行为女性进行定期筛查,早期发现感染,早期治疗;(3)丰富临床诊断手段,通过对女性受检者的一般资料、孕产情况、病史、生活习惯等情况的了解,结合临床不良症状和体征,能够初步拟订疑似病例,并进一步实施 HR-HPV 检查。

参考文献

[1] 吴帆. 中西医结合治疗宫颈炎合并持续性高危型人乳头瘤病毒感染 35 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(8):69-70.
 [2] 刘焕英, 韩桂仙, 张淑红. 探析柴胡解毒汤联合重组人干扰素在治疗宫颈病变合并人乳头瘤病毒感染中的临床应用[J]. 中国实用医药, 2014, 9(24):172-173.
 [3] 李合莲, 付剑, 钟玲, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染相关危险因素分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(22):29-30.
 [4] 王静依, 何剑英, 孟侠, 等. 人乳头瘤病毒感染、增殖细胞核抗原和 P53 在宫颈鳞状细胞癌中的表达[J/CD]. 中华

妇幼临床医学杂志:电子版, 2011, 7(2):141-143.

[5] 吉宁, 刘静, 胡小璞, 等. 青少年人乳头瘤病毒感染的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2013, 32(2):140-142.
 [6] 万庆芝, 郭纪芬, 张晓甦. 慢性宫颈炎合并人乳头瘤病毒感染的中医药治疗[J]. 吉林中医药, 2013, 33(6):645-646.
 [7] Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study[J]. Lancet, 2011, 377(9769):932-940.
 [8] 李肖甫, 李雁青, 智艳芳, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染相关危险因素分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(7):1655-1657.
 [9] 庾永基, 廖日房, 曾转萍, 等. 广州市妇女人乳头瘤病毒感染影响因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24):4018-4020.
 [10] 杨越波, 刘冬, 曾海涛. 广州地区女性 HPV 感染及分型影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(3):365-367.
 [11] Johnson AM, Mercer CH, Beddows S, et al. Epidemiology of, and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain[J]. Sex Transm Infect, 2012, 88(3):212-217.
 [12] 胡玉, 陈玉锋. 妊娠合并人乳头瘤病毒感染 36 例诊治体会[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(20):125-126.
 [13] 马会清, 魏晓强, 唐猛. 508 例女性人乳头瘤病毒感染及相关因素分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版, 2012, 8(4):361-363.
 [14] 王景妹, 卓珠琳. 海口地区 3 230 名妇女人乳头瘤病毒感染调查[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21):3466-3469.

(收稿日期:2014-11-18 修回日期:2015-01-25)

(上接第 1219 页)

本研究 cTnI 结果不确定度为 2 倍 S_R 。即在 95% 置信水平下为 $(0.218 \pm 0.016) \mu\text{g/L}$ 。

移动差值控制图评估不确定度基于“top-down”的原理,通过控制图保证实验室内的长期稳定性和统计受控。与不确定度定义“合理地”相一致。控制图评估不确定度是将日常质控工作与不确定度评定有机结合,具有广阔的应用前景。然而,临床实验室使用本法评估 cTnI 不确定度应注意以下几点:(1) cTnI 校准前应对测量系统进行全面保养,校准后控制品测量值应在“靶值”附近,即系统偏移可忽略,如控制品偏离“靶值”则应重新校准。通过严格校准使测量系统过程受控,从而尽量消除系统误差。(2)必须使用均匀性和稳定性良好的控制品。(3)统计时必须剔除离群值。

运用日常质控数据绘制移动极差控制图可进行不确定度评估,值得临床实验室尝试。目前,临床实验室运用控制图评定 cTnI 不确定度的瓶颈是控制品溯源性及测量浓度不能满足实验室的需求,因此研究与人血清具有相同基质效应 cTnI 控制品对临床实验室评估不确定度具有重要意义。

参考文献

[1] ISO. ISO 15189 Accreditation criteria for the quality and

competence of medical laboratories[S]. Geneva:ISO, 2012.

[2] 王治国, 王薇, 李小鹏. 测量不确定度及其在临床检验中应用[J]. 中国卫生统计, 2005, 22(2):85-86.
 [3] 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.
 [4] 刘靖, 陈特, 邓小玲, 等. 利用室内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[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(2):152-154.
 [5] 刘密凤, 刘蔚, 郭海, 等. 临床生物化学指标测量不确定度的评估[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(23):3153-3154.
 [6] 中国合格评定国家认可委员会. GB/T27407-2010 实验室质量控制 利用统计质量保证和控制图技术评价分析测量系统性能[S]. 北京:中国标准出版社, 2010.
 [7] 中国合格评定国家认可委员会. 基于质控数据环境检测测量不确定度评定指南[S]. 北京:中国标准出版社, 2013.
 [8] 祝文彩, 季伙燕, 王惠民. 用单值-移动极差法建立 HBsAg 定量检测室内质量控制图[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(8):634-636.

(收稿日期:2014-11-05 修回日期:2015-01-18)