

• 临床检验研究论著 •

部分肿瘤标志物测量不确定度的两种评定方法比较^{*}

肖 勤, 陈 特, 廖君群, 胥 飏, 夏吉荣, 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 探索不确定度在肿瘤标志物测定中的应用。方法 依据 GUM 的总体原则, 采用 A、B 类评定方法, 分别用 2 种方法计算部分肿瘤标志物(TPSA、CEA、AFP、CA19-9、CA153、SF、FPSA)的不确定度, 并分析这 2 种测量不确定度的相关性。结果 以批内、批间重复性和方法偏倚为分量计算的不确定度评估大小主要取决于卫生部室间质评所确定的方法偏倚, 其次为批间变异; 而以长期不精密度和校准品不确定度为分量计算的不确定度评估大小则主要取决于长期不精密度的不确定度。2 种方法计算的不确定度之间无明显相关性。结论 在对部分肿瘤标志物进行不确定度评定过程中, 仪器方法偏倚所带来的不确定度以及校准品的不确定度在临床检验工作的不确定度研究中具有比较大的贡献, 为进一步深入探讨不确定度的评定提供了一定的价值和思路。

关键词:测量不确定度; 方法比较; 肿瘤标志物

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 22. 008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-2963-02

The comparison of two methods with the assessment measurement uncertainty for the assay of tumor markers^{*}

Xiao Qin, Chen Te, Liao Junqun, Xu Biao, Xia Jirong, Bi Xiaoyun

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of
Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To explore the validation of the measurement uncertainty in the assay of tumor markers. **Methods** According to the GUM general principles, the uncertainty of partly tumor markers(TPSA, CEA, AFP, CA199, CA153, SF, FPSA) were calculated in two different ways and the correlation between the results were analysed. **Results** The uncertainties of the tumor markers and special proteins which evaluated by within-run, between-run and bias of systems were decided mainly by the EQA(bias of system). The uncertainties assessed by long time CV and calibrator uncertainty were depend on the calibrator uncertainty. There was no statistical correlation between two methods. **Conclusion** In the evaluation process, the bias and calibrator uncertainty contribute much more than other components, which could present some clues for further research.

Key words: measurement uncertainty; method comparison; tumor marker

测量不确定度对检测结果质量提供了定量评估, 是校准和检测实验室质量体系的一个核心要素。自 1995 年, 国际标准化组织(ISO)发布测量不确定度表示指南(GUM)以来, 不确定度在计量检测行业的应用日趋广泛^[1]。ISO15189:《医学实验室质量与能力的专用要求》对测量不确定度也专门进行了相关规定。但是, 由于测量不确定度的计算方法受到多种因素的影响而很难对其进行全面准确的评估。本文旨在通过 2 种不同的评定方法比较探索测量不确定度在医学检验行业的初步应用。

1 资料与方法

1.1 仪器与试剂 采用 Roche 公司 E170 全自动电化学发光免疫分析仪; 试剂为公司的原装试剂。校准品与 2 个水平的质控品均由 Roche 公司提供。质控品批号(PCTM1 165880、PCTM2 165881), 两者均按照使用说明书用校定后的移液器分别加入准确体积的去离子水, 放置 30 min, 待完全溶解后颠倒放置 10 min, 混匀待用。

1.2 测量不确定的计算方法

1.2.1 批内变异 由于卫生部临检中心每次室间质评活动提供 5 个水平的质控品, 本研究仅依据与室内质控中值浓度最接近水平浓度收集混合血清进行测定计算。用该混合血清在同一分析批内连续测定 20 次, 计算批内变异系数, 即批内 CV_w 。

1.2.2 批间变异 (1)1 月期批间重复性: 选取中值质控品每

天随标本测定本研究相关肿瘤标志物, 连续测定 30 d, 收集测定结果并计算变异系数, 即批间 CV_b 。(2)半年期批间重复性: 选取中值质控品每天随标本测定, 收集半年的测定结果并计算其变异系数, 即批间 CV_A 。肿瘤标志物收集数据为本室 2012 年 3 月 1 日至 2012 年 8 月 31 日室内质控数据。(3)校准品不确定度(CV_{Cal}): 采用 B 类评定方法, 由试剂厂家提供。(4)方法偏倚的计算(CV_{bias}): 依据 2009~2012 年卫生部室间质评回报数据, 见公式 1~2, 其中 $d_{ri}\%$ 为每个检测的相对差值(偏倚), $d_{ri}\%$ 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。(5)合成不确定度 U_c 的计算方法: 依据 NATA 推荐的简单公式, 以批内、批间重复性和方法偏倚为分量计算测量合成不确定度公式(公式 3), 其中 CV_w 为批内变异; CV_b 为批间变异; CV_{bias} 为偏倚的不确定度。(6)依据 AABC 文件推荐的公式, 以长期重复性和校准品不确定度为分量的计算测量合成不确定度公式(公式 4)。(6)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 $K=2$)。

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

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

^{*} 基金项目: 国家临床重点专科建设项目(财社[2010]305 号)。

作者简介: 肖勤, 女, 主管技师, 主要从事临床生化研究。

$$U_{c1} = \sqrt{CV_w^2 + CV_b^2 + CV_{bias}^2} \tag{3}$$

$$U_{c2} = \sqrt{CV_A^2 + CV_{cal}^2} \tag{4}$$

2 结 果

2.1 依据上述方法偏倚的计算公式,由 2009~2012 年卫生部室内质评回报数据分析获得结果,见表 1。

表 1 方法偏倚的计算结果(%)

项目	卫生部回报偏倚数据统计								均值	CV _{bias}
	200901	200902	201001	201002	201101	201102	201201	201202		
TPSA	12.66	-2.15	2.67	-0.70	-6.00	2.02	-1.33	0.66	0.98	1.18
CEA	-1.39	1.18	-6.92	3.51	0.00	0.00	-1.80	0.66	-0.60	0.89
AFP	0.00	-5.13	5.00	-0.38	-3.41	-1.45	-7.93	0.47	-1.60	1.67
CA19-9	-9.66	-4.29	0.71	-2.63	-2.06	1.81	-4.93	5.19	-1.98	5.56
CA153	0.00	-1.97	-1.09	-1.80	-1.80	7.72	-17.02	2.88	-1.64	3.31
SF	0.82	-0.89	8.31	4.74	-2.81	4.07	1.30	1.7	2.16	2.74
FPSA	-4.76	0.00	2.44	2.13	1.43	-5.30	-1.81	-0.54	-0.80	0.97

表 2 以批内、批间重复性和方法偏倚计算测量合成不确定度

项目	批内均值	CV _w	CV _b	CV _{bias}	U _{c1}	U ₁
TPSA	4.58 ng/mL	1.12	1.67	5.38	5.74	11.49
CEA	5.68 ng/mL	1.64	4.41	3.16	5.67	11.34
AFP	9.56 ng/mL	2.70	4.70	3.98	6.72	13.44
CA19-9	13.18 U/mL	1.50	3.78	4.68	6.20	12.40
CA153	16.82 U/mL	1.02	2.28	7.10	7.52	15.04
SF	26.29 U/mL	1.81	2.16	3.65	4.61	9.21
FPSA	0.87 U/mL	1.10	2.41	3.00	4.00	8.00

2.3 依据 AABC 文件推荐的公式,以长期重复性和校准品不确定度为分量的计算测量合成不确定度结果,见表 3。应用 SPSS 软件分析 U₂ 与长期不精密度(CV_A)和校准品不确定度(CV_{cal})之间的相关性,其 *r* 值分别为 0.42 和 0.96。这说明 U₂ 与长期不精密度 CV_A 具有相关性,而与 CV_{cal} 相关性相对较小。

表 3 以长期重复性和校准品不确定度计算测量合成不确定度

项目	均值	CV _A	CV _{cal}	U _{c2}	U ₂
TPSA	3.32	2.21	0.14	2.21	4.43
CEA	4.643	5.63	0.11	5.63	11.26
AFP	10.339	4.63	0.61	4.67	9.34
CA19-9	15.56	5.16	3.25	6.10	12.20
CA153	20.22	4.86	0.82	4.93	9.86
SF	19.20	5.69	1.68	5.93	11.87
FPSA	0.85	2.78	0.01	2.78	5.56

2.4 应用 SPSS 软件分析以上 2 种不同的不确定度计算方法之间的相关性,其 *r* 值为 0.16,说明 2 种计算方法之间不存在明显相关性。配对 *t* 检验统计显示,双边概率 *t* = 2.80, *P* = 0.014,即认为 2 种计算方法之间差异有统计学意义,说明 2 种方法之间无关联。

3 讨 论

测量不确定度是由于误差的存在,代表被测量结果分散性的一个指标,是一个反映结果质量的参数。不确定度越小说明测量质量越高,可信程度也就越高,反之亦然。CNAS-GL05 实施指南给出了不确定度测量的一般原则和方法,不确定度的

2.2 依据 NATA 推荐的简单公式,以批内、批间重复性和方法偏倚为分量计算测量合成不确定度结果,见表 2。应用 SPSS 软件分析 U₁ 与 CV_w、CV_b 以及 CV_{bias} 之间的相关性,其 *r* 值分别为 0.37、0.56 和 0.62。显示 CV_{bias} 与 U₁ 相关性最大,其次为 CV_b,而 CV_w 则与 U₁ 无明显相关性。

评估一般包括识别不确定度的来源、建立测量过程的模型、标准不确定度分量的评估和计算以及合成标准不确定度 U_c(*y*) 的计算等。其中,标准不确定度分量的确定与计算是整个评估过程中的重点和难点之一。然而,由于实验室内部不可控因素较多,医学检验行业的不确定度受到多因素的制约。因此有学者提出测量不确定度应该是对测量过程的各个不确定度分量进行识别和计算,而不宜将分析前因素纳入评估范围内,否则评定出的不确定度值将会非常大,不利于临床使用和评定^[2]。

本文通过 2 种不同的简单计算方法,分别计算肿瘤标志物的测量不确定度,并探讨了 2 种方法各自的分量贡献率以及两者的相关性。以批内、批间重复性和方法偏倚为分量计算的不确定度评估结果显示,依据卫生部室内质评回报结果计算的方法偏倚 CV_{bias} 是合成不确定度的主要分量(*r* = 0.64),其次,批间变异在一定程度上对不确定度有影响作用(*r* = 0.56)。而以长期不精密度和校准品不确定度为分量计算的不确定度评估结果显示其大小主要取决于长期不精密度分量(*r* = 0.96),而与校准品的不确定度相关性相对较小^[3-4]。

总之,由于临床实验室的不确定度影响因素众多,使得不确定度的推广应用遇到了极大的阻力。医学检验界关于不确定度的评定尚处于不断的摸索和实践当中。如何确立和完善不确定度评估的标准化建设,尤其是明确各个分量的标准化评定和应用,需要更多同仁的尝试和摸索。

参考文献

[1] ISO, IEC, OIML, et al. Guide to the expression of uncertainty in measurement[J]. Geneva: ISO, 1995: 92-67.

[2] 杨振华. 用“经验办法”评定测量不确定度[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 34(3): 278-280.

[3] 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]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(5): 457-462.

[4] 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(3): 89-91.