

• 短篇论著 •

医学实验室常规凝血检验项目测量不确定度的评定

严能兵, 吕 辉[△], 李俊枫, 皮佑琚, 郝世勇

(湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院检验科, 湖北襄阳 441021)

摘 要:目的 探讨室内质控数据和室间质评回报结果在临床凝血项目测量不确定度评定中的应用。方法 参照中国合格评定国家认可委员会(CNAS)“自上而下”的方法, 收集襄阳市中心医院医学检验部 6 个月的室内质控数据和 2012~2013 年 3 次卫生部临床检验中心室间质评结果, 评定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原浓度(Fbg)的测量不确定度。结果 PT 在 12.7 s 和 21.0 s 时的扩展不确定度分别为 1.1 s 和 2.0 s, APTT 在 36.6 s 和 50.6 s 时的扩展不确定度为 2.6 s 和 5.3 s, Fbg 在 3.32 g/L 时的扩展不确定度为 0.30 g/L。结论 利用室内质控数据和室间质评回报结果, 对常规凝血检测指标测量不确定度进行评定, 是经济实用和可接受的方法, 具有一定的临床应用价值。

关键词:凝血项目; 测量不确定度; 评定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.08.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)08-0997-03

Evaluation of measurement uncertainty in routine coagulation assays in medical laboratory

Yan Nengbing, Lv Hui[△], Li Junfeng, Pi Youjun, Hao Shiyong

(Department of Clinical Laboratory, Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science/
Xiangyang Center Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract:Objective To explore the application of evaluation of measurement uncertainty in routine coagulation assays based on the data of internal quality control (IQC) and results of external quality assessment (EQA). **Methods** Data of clinical coagulation assays of clinical laboratory of Xiangyang city hospital were collected, Which came from six months of IQC and 3 times of EQA of ministry of health clinical laboratory center from 2012 to 2013. The combined and expanded uncertainties of 3 measurements(PT, APTT and Fbg) were evaluated according to CNAS "top-down" approach. **Results** When PT were in 12.72 s and 21.04 s, its expanded uncertainty were 1.06 s and 1.96 s, and APTT in 36.6 s and 50.6 s were 2.59 s and 5.30 s, and Fbg in 3.32 g/L was 0.30 g/L. **Conclusion** Evaluation of measurement uncertainty by using internal quality control data and EQA results for routine coagulation detection index is economical and practical and acceptable way, with good clinical practice.

Key words: coagulation assay; measurement uncertainty; assessment

测量不确定度是“表征合理地赋予被测量之值的分散性, 与测量结果相联系的参数”, 是客观反映测量结果准确性和分散性的重要参数。测量不确定度提供在一定包含概率中真值存在的区间, 测量不确定度愈小, 测量值愈准确, 测量结果的使用价值愈高, 对其进行合理的分析与评定是实验室质量管理的一部分。国内少见用“经验办法”评定临床凝血项目的测量不确定度, 本文利用实验室室内质控数据和参加室间质评回报结果, 参考中国合格评定国家认可委员会(CNAS)“自上而下”的评定方法, 对凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原浓度(Fbg)测量不确定度的进行评定。

1 材料与与方法

1.1 仪器与试剂 STAGO STA-R 全自动血液凝血分析仪及配套试剂、校准品, 正常水平质控物和病理水平质控物为本室自配。室间质评样品由卫生部临检中心提供。每天按照仪器说明书保养仪器, 各种状态良好, 校准、室内和室间质控品的测量过程严格按照仪器说明书操作。

1.2 评定方法 参照文献《医学实验室-测量不确定度的评定与表达》(CNAS-TRL-001:2012), 该方法认为实验室内重复性(随机误差)和检测系统的偏移(系统误差)是两个最主要的分

量来源。

1.2.1 实验室内测量重复性引入的测量不确定度的评定 收集本室 6 个月的室内质控数据, 计算均值和变异系数(CV)。

1.2.2 偏移引入的相对测量不确定度评定 计算方法如下: 单次 PT 的相对偏移量值按 $b_{rel,j} = (X_i - C_{cons,j}) / C_{cons,j} \times 100$ 计算(公式 30); 相对的方法和实验室偏移按 $RMS_{rel}(bias) = \sqrt{(\sum_{i=1}^n b_{rel,j}^2) / n}$ 计算(公式 32); 多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度按 $u_{ref}(Cref) = \sum_{i=1}^n u_{rel}(cons,j) / n = \sum_{i=1}^n (\frac{RSD_{R,j}}{\sqrt{n}})$ 计算(将公式 33 代入公式 34)。X_i: 每个参加实验室

单次 PT 的测量值; C_{cons,j}: 单次 PT 的公认值; RSD_{R,j}: 单次 PT 的相对测量复现性; m: 参加单次 PT 的实验室数量; n: PT 次数。检测系统的偏移引入的相对测量不确定度按 $u_{rel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + U_{rel}^2(cref)}$ 计算(公式 35)。本实验室 X_i、C_{cons,j}、RSD_{R,j} 和 m 值从卫生部质评结果回报网站得到。

1.3 测量过程中的相对合成标准不确定度评定 按 $u_{crel} = \sqrt{u_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(R_w)}$ 计算(公式 7)。

乙型肝炎危害巨大,长期以来国家通过加强计划免疫和强化疫苗接种防治乙型肝炎的感染与传播,有报道本市城镇居民具有保护性的抗-HBs 的阳性率达 20.73%^[1]。6 年来本地区 HBsAg 总阳性率(1.24%)低于本省临近地区漯河的 6.29%^[2]和广西北海地区的 1.95%^[3]。

本市无偿献血人群抗-HCV 6 年来总阳性率(0.55%)高于漯河的 0.25%^[2]和上饶的 0.17%^[4],但低于广西北海的 0.87%^[3]和甘肃兰州的 0.88%^[5],显示 HCV 在我国的感染水平有地区差异。接近 50%的 HCV 感染者转为慢性感染期,发展成肝硬化,并在此基础上转为肝癌,给患者个人、家庭和社会带来了严重危害。

抗-TP 的 6 年总阳性率(0.48%)低于兰州的 0.56%^[5]、海南的 0.72%^[6]、成都的 1.83%^[7]和北海的 1.86%^[3]。虽然 TP 不能作为 HIV 传染的特异性标志,但资料表明我国已进入 HIV 快速传播期,且性传播已成为主要的传播途径^[8]。因此,考虑到 TP 的性传播方式,表明该献血者可能有性传播疾病的危险,因此应推迟其献血。

总体来讲,本市无偿献血者 HBsAg、抗-HCV 和抗-TP 3 项的初筛阳性率已经出现逐年下降趋势,特别是近 3 年来下降明显,这可能是因为多年来本站不断加大宣传力度,以建立一支固定献血者队伍为目标,加强了对多次固定献血者的采血有关。

HBV、HCV 和 TP 有着相同的传播途径,均有性传播、血液传播和母婴垂直传播的途径,危害极大,给患者个人、家庭和

社会带来了严重危害。各级医疗卫生部门应按照有关法律法规加大宣传力度,扩大普通人群对此类传染病危害性的了解,严防其通过各种途径传播,将其危害降低到最低限度。血站也应不断提高阳性检出水平,对其阳性者进行屏蔽,以净化献血者队伍,为临床提供安全的血液制品。

参考文献

[1] 许东亚,李延伟,王淑玲,等. HBV 相关标志物术前检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(14):1710-1711.

[2] 张悦. 漯河市无偿献血人群 HBsAg、抗-HCV、抗-HIV 感染情况分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(8):775-776.

[3] 孙家志,卞璐. 北海市无偿献血者传染性指标调查分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(9):871-873.

[4] 王玲玲,邱筱椿. 上饶市无偿献血者血液检查结果分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(2):163-165.

[5] 张玉春,潘登,周克礼,等. 兰州地区无偿献血者血液感染因子检测结果调查与分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(4):375-376.

[6] 冯飞,符慧杰,章雅清. 2006~2010 年海南省无偿献血血液报废原因分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(4):382-384.

[7] 赵颖,何毅,张星剑,等. 成都市 2005~2011 年无偿献血者梅毒检测结果分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(8):771.

[8] 陈竺. 中国艾滋病感染者和患者总数[J]. 中国医院院长,2011,24(168):16.

(收稿日期:2014-01-18)

(上接第 998 页)

测量是通过实验获得并可合理赋予某量一个或多个量值的过程,临床检验是分析领域最复杂、影响因素最多的一种测量。多年来在临床检验中开展的实验室室内质控工作和项目越来越多的室间质评活动,为不确定度的评定带来很大的方便。利用室内质控数据和室间质评回报结果,对临床检验定量检测指标测量不确定度进行评定,是经济实用和可接受的方法,具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 冯仁丰. 临床检验中常规检验结果是否必须引入不确定度的商榷[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(3):341.

[2] 陈文祥,申子瑜,杨振华. 临床检验中的测量不确定度[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(9):967-971.

[3] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:54.

[4] 杨振华. 关注测量不确定度在临床检验中的应用[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(9):965-966.

[5] 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.

[6] 黄宪章,王东梅,徐建华,等. 28 个临床化学指标 3 种不确定度评定方法的比较[J]. 临床检验医学杂志,2012,30(12):955-956.

[7] 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]. 国际检验医学杂志,2009,30(2):194-195.

[8] 张晓红,刘向祎,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.

[9] 温冬梅,张秀明,王伟佳,等. 质量控制数据在临床化学定量检测测量不确定度评定中的应用[J]. 临床检验杂志,2013,31(2):137-138.

[10] 熊铁,李强,黄志鹏,等. 临床凝血检验项目测量不确定度的评定[J]. 海南医学,2013,24(1):60-61.

[11] 辛洁,乔羽,苍中生,等. 血浆纤维蛋白原常规测量不确定度的研究[J]. 中国医疗前沿,2012,7(11):59-60.

(收稿日期:2013-12-12)

1.4 扩展不确定度评定 按 $U_{rel}=k\times u_{rel}$ 计算(公式 37)。

2 结 果

2.1 实验室内测量重复性引入的测量不确定度 2012 年 1 月至 2013 年 6 月两种质控水平室内质控数据,见表 1。

表 1 3 个项目室内质控数据(%)

指标	质控水平 1		质控水平 2	
	CV	$u_{rel}(R_W)$	CV	$u_{rel}(R_W)$
PT	2.10	2.10	2.93	2.93
APTT	2.66	2.66	4.63	4.63
Fbg	3.37	3.37	—	—

—:此项无数据。

2.2 偏移引入的测量不确定度 $RMS_{rel}(bias)$ 、 $u_{ref}(Cref)$ 和 $u_{rel}(bias)$ 计算结果见表 2。

表 2 3 个项目的方法和实验室偏移、测量重复性、检测系统的偏移(%)

指标	$RMS_{rel}(bias)$	$u_{ref}(Cref)$	$u_{rel}(bias)$
PT	3.60	0.26	3.61
APTT	2.39	0.28	2.41
Fbg	2.67	1.42	3.03

2.3 相对不确定度和扩展不确定度 见表 3。

表 3 3 个项目的相对和扩展不确定度

指标	室内复现性 $u_{rel}(R_W, \%)$		偏移 $u_{rel}(bias, \%)$	相对不确定度 $u_{rel}(\%)$		扩展不确定度 $U_{rel}[n(\%)]$	
	水平 1	水平 2		水平 1	水平 2	水平 1	水平 2
PT	2.10	2.93	3.61	4.18	4.65	1.1(8.36)	2.0(9.30)
APTT	2.66	4.63	2.41	3.59	5.22	2.6(7.08)	5.3(10.44)
Fbg	3.37	—	3.03	4.53	—	0.30(9.06)	—

—:此项无数据。

3 讨 论

计量学界通过长达几十年的争论接受了用不确定度这个概念来代表测量结果质量的参数,并于 1993 年联合发布了《测量不确定度表示指南》。对于临床实验室,测量不确定度是一个比较新的概念,该如何应用该“指南”进行测量不确定度的评定,对于临床实验室的检验结果是否应该评定并提供不确定度,也存在着争议。反对者认为,由于临床实验室的特点和严重缺陷,无法在患者检验报告中使用时不确定度^[1];支持者认为,尽管目前仍有许多待澄清和争议的问题,但临床实验室应评定测量不确定度,并在客户要求时提供检验结果的不确定度^[2]。《全国临床检验操作规程》指出:目前在临床检验工作中应用不确定度这个概念并进行测量不确定度的评定十分重要。多数学者赞同在医学检验领域运用测量不确定度概念^[2-6]。

在国内检验界不确定度的应用主要和实验室认可有关,那么医学实验室该如何评定不确定度? 2012 年 11 月 CNAS 颁布了《医学实验室-测量不确定度的评定与表达》,该方法认为实验室内重复性(随机误差)和检测系统的偏移(系统误差)是两个最主要的分量来源,其中对用“经验办法”自上而下评定检验结果的测量不确定度做了详细的阐述。《医学实验室-测量不确定度的评定与表达》指出:评定实验室内测量重复性引入的测量不确定度有 3 种途径,建议依次为实验室内质控数据、实验室间比对数据、重复测量常规标本;常用的偏移引入的测量不确定的评定方法有 3 种,建议依次为使用有证参考物质/标准物质(CRM)、应用实验室间对比数据、与参考测量方法比较。

本文利用室内质控数据和室间比对回报结果,对临床凝血项目测量不确定度进行评定并归纳学习类似的评定报道^[7-9],作者认为在评定中有几点值得注意,(1)室内质控数据要使用足够长时间(不低于 6 个月)的,尽可能要包括实验室内如下可

变因素:多次校准、校准品自身不确定度、相同批号质控物(质控品要考虑基质效应)、包含不同批号试剂、常规仪器维护、质控品与常规标本检测同等对待以及由不同工作人员操作等;(2)室间质评数据,诺德中心建议至少要用 6 次室间质评结果,应用实验室间对比数据要求方案设计合理、实施适当。由于公认值一般是除去离群值后的参加室间质评实验室结果的平均值,因此要注意用相同仪器试剂、原理和方法的统计组,且组内参加实验室数量至少 10 家^[8],各实验室间的能力不宜相差太大,采用数据时宜剔除离群值;(3)不确定度评定应在已知显著系统效应已被修正的情况下进行,所用仪器每年至少校准一次,室内质控工作严格遵循《临床实验室定量测定室内质量控制指南》;(4)此种评定方法只适用于定量测定项目,当实验室间对比方案设计完善、实施得当而且室内质控规范时,用此评定的测量不确定度有一定可信性;(5)生物学变异是否应该在测量不确定度中评定还存在争议,容易忽略的是校准品不确定度对患者检测结果的影响。

熊铁等^[10]对常规凝血项目测量不确定度的评定(考虑了生物学变异)为 PT(12.3±1.54)s,APTT(26.2±1.72)s,Fbg(2.3±0.24)g/L;本文 PT 在 12.72 s 时的扩展不确定度为 1.06 s,如不考虑生物学变异两者基本相同。辛洁等^[11]对 Fbg 的扩展不确定度评定为(3.42±0.11)g/L,其评定值 0.11 g/L,较本文 Fbg 在(3.32 g/L)时的扩展不确定度 0.30 g/L 小,该文所用仪器与本室相同但试剂不同,本室评定的重复性和偏移均大于前者(3.37>2.58,3.03>1.94)。可见不同的检测系统、不同的评定方法、不同浓度、不同时间宽度的质量数据等均会使实验室间的评定结果有明显不同。《医学实验室测量不确定度的评定与表达》建议实验室确认新的测量程序时,如有可能,应计算一系列浓度量值的测量不确定度,形成不确定度分布图。

(下转第 1000 页)