

• 质控与标规 •

目标不确定度的确定方式与不确定度的定期评审在质量改进中的价值

熊大迁, 张灵玲, 许安春[△]

(成都中医药大学附属医院检验科, 四川成都 610072)

摘要:目的 设计和分析常规化学定量检测项目目标不确定度的确定方式, 定期评估、评审不同阶段检验结果的测量不确定度变化, 探讨其在质量改进和持续改进中的价值。方法 以生物变异质量规范、“CNAS-TRL-001 CNAS 技术报告”为基础, 设计 5 种目标不确定度的确定方式: 方式 1“基础方式”(不同等级目标不精密度和目标偏移); 方式 2 生物学变异不同等级总允许误差; 方式 3 目标变异偏倚相对扩展不确定度评估值; 方式 4 生物学变异不同等级目标相对扩展不确定度; 方式 5 分析质量指标目标相对扩展不确定度。设计并尝试使用不确定度评价指数(UEI)评审不同阶段不确定度的变化。结果 针对 2013 年常规化学具有计量溯源性并参加卫生部室间质评的 14 个项目, 方式 2、3、4 达到目标不确定度的评估结论无明显差异。方式 5 中 9 个项目达到目标不确定度要求, 占 64.3%。UEI<0 分别有 TP、ALT、BUN、UA、CK, 占 35.7%; 其余 9 项 UEI>2%。结论 方式 5 分析质量指标目标相对扩展不确定度, 同时兼顾质量指标对实验室复现性精密度和偏倚的要求, 容易为实验室接受; 方式 4 生物学变异不同等级目标相对扩展不确定度, 与检验结果不确定度的评估方式相同, 优于方式 2 和方式 3; 方式 1 是基础方式, 是检验结果未达到目标不确定度的具体原因分析方式。UEI 评审不同阶段检验结果不确定度的变化, 较质量管理方式可以更敏感地发现检验结果准确性的改变, 其价值和实用性需要在实践中进行验证。

关键词: 目标不确定度; 生物学变异; 不确定度评价指数

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.044

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)17-2369-03

The value of the way for determination of target uncertainty and periodical review of the uncertainty in quality improvement

Xiong Daqian, Zhang Lingling, Xu Anchun[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To discuss the value in quality improvement and continuous improvement through the way for determination of target uncertainty in chemical quantitative detection project and regular evaluation of measurement uncertainty in different phase. **Methods** Based on the biological variability of quality specification and CNAS-TRL-001:CNAS technical report, to compare the five kinds of determination of target uncertainty. Method 1: the fundamental way (calculate the different levels of target imprecision and bias); Method 2: biological variation of different grades of total allowable error; Method 3: the relative expanded uncertainty evaluation value based on target imprecision and bias; Method 4: the target relative expanded uncertainty based on biological variation of different grades; Method 5: the target relative expanded uncertainty based on the quality index of analysis. We used uncertainty evaluate index(UEI) to review the changes of uncertainty in different phase. **Results** The 14 conventional chemistry tests in 2013 with metrological traceability and participate in the Ministry of health EQA were as the target. There was no significant difference among the 2, 3, 4 method, the ratio of which reached the ideal value of uncertainty target were not significantly different. In method 5, 9 projects achieved the target of uncertainty requirements, accounted for 64.3%. TP, ALT, BUN, UA, CK, these 5 projects' UEI were less than 0, accounted for 35.7%; other 9 projects' UEI were more than 2.0%. **Conclusion** Method 5: the target relative expanded uncertainty based on the quality index of analysis which is based on "WS/T403-2012" can give consideration to the quality standard of repeatability precision and bias in the laboratory at the same time, and is easy to be accepted for laboratory; method 4: the target relative expanded uncertainty based on biological variation of different grades is in the same way with the evaluation of test results uncertainty, is better than method 2 and 3; method 1 is the fundamental way, can give the specific reasons when the test results cannot get the target uncertainty. Use UEI to assess the changes of uncertainty in different phase is more sensitive to changes of the test results' accuracy and its usefulness needs to be confirmed in practice.

Key words: target uncertainty; biological variation; uncertainty evaluate index

医学实验室引入不确定度的评定是说明检验结果可靠性和检验报告质量合格的适宜方式。适用且可能时, 实验室应确定检验结果的不确定度^[1]。实验室应确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^[2]。医学实验室有责任与临床共同设立检验结果的目标不确定度, 表达报告的测量量值是否达到临床应用的要求^[3]。目标不确定度的确定方式及不同阶段不确定度的比较在国内鲜有报道, 本文在对具有计量溯源性的常规化学部分项目进行不

确定度评估的基础上, 探讨了目标不确定度的确定方式及不同阶段不确定度的变化及评价方式, 以期实现实验室检验服务质量的持续改进。

1 材料与方法

- 1.1 仪器与试剂 AU5400 全自动生化分析仪及配套试剂。
- 1.2 校准品与质控品 生化多项复合校准品; 室间质评(EQA)盲样由卫生部临床检验中心提供。
- 1.3 评估项目 ALT、TP、Alb、ALP、BUN、Cr、Glu、UA、Na⁺

K、Cl、CK、Chol、TG,有计量溯源性。

1.4 不确定度评估浓度的选择 病理水平质控物(PPU)。

1.5 测量不确定度评定 采用“自上而下”的方法评定测量不确定度^[4]

1.5.1 实验室内复现性测量不确定度 $u_{rel}(Rw)$ 的评定 选择 2012 年 6 月至 2013 年 6 月与上年度同期的室内质控数据进行统计分析。实验室内复现性的测量不确定度 $u_{rel}(Rw) = CVRw = SRw/\bar{x}$ 。

1.5.2 应用能力比对检验(PT)数据评定偏移引入的测量不确定度^[3] 选用与室内复现性测量不确定度评定对应阶段参加卫生部室间质评的数据进行计算(15 次/项)。计算相对的方法和实验室偏倚 $RMS_{rel}(bias)$,多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度 $u_{rel}(cref)$ 。偏移引入的相对测量不确定度: $u_{rel}(bias) = [RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(cref)]^{1/2}$ 。

1.5.3 校准品不确定度 $u_{rel}(cal) = (校准品扩展不确定度 \div 2) \div 校准品浓度 \times 100$ 。

1.5.4 相对合成标准不确定度 $u_{rel} = [u_{rel}^2(Rw) + u_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(cal)]^{1/2}$, 相对扩展不确定度 $U_{rel} = k \times u_{rel}$, k 为包含因子,对于正态分布,k=2 时,包含概率 $p=95.45\%$ 。

1.6 目标不确定度的设计

1.6.1 基础方式(方式 1) 目标测量变异(CV)、目标偏倚(B)的最佳、适当、最低不同质量目标限的计算如下。最佳 $CV_A < 0.25 CV_i$, 适当 $CV_A < 0.5 CV_i$, 最低 $CV_A < 0.75 CV_i$; 最佳 $B < 0.125 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$, 适当 $B < 0.25 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$, 最低 $B < 0.375 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$ 。 CV_i 表示个体内变异; CV_G 表示个体间变异。

1.6.2 生物学变异不同等级总允许误差目标不确定度(方式 2) 将总误差指标作为目标扩展不确定度^[4]。生物学变异要求最佳质量规范, $U \leq 1.65 \times 0.25 CV_i + 0.125 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$; 适当质量规范, $U \leq 1.65 \times 0.50 CV_i + 0.250 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$; 最低质量规范, $U \leq 1.65 \times 0.75 CV_i + 0.375 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$ 。

1.6.3 目标变异偏倚相对扩展不确定度评估值(方式 3) 以最佳、适当、最低的变异和偏倚计算相应等级的“目标变异偏倚

相对扩展不确定度评估值”(目标 u 评估值),等于 $k(CV_A^2 + B^2)^{1/2}$ 。

1.6.4 生物学变异不同等级目标相对扩展不确定度(方式 4)

以上一年的 PT 数据的实验室间复现性参与目标偏倚引入的相对不确定度计算,上年度的校准品带来的 B 类不确定度与不同等级的目标 CV,计算不同等级的目标相对扩展不确定度(计算方式同 1.5)。

1.6.5 分析质量指标目标相对扩展不确定度(方式 5) 根据 WS/T403-2012《临床生物化学检验常规项目分析质量指标》^[4]的实验室内复现性精密度、偏倚要求为基础,引入实验室参加的 PT 数据的实验室间复现性及校准品带来的 B 类不确定度计算目标相对扩展不确定度(计算方式同 1.5)。

1.7 不确定度评价指数(UEI) $UEI = (U_e - U_c) \times 100\% \div U_c$ 。 U_e :被评估阶段的不确定度; U_c :参比阶段的不确定度。当 $UEI > 2\%$ 时,检验结果的准确性发生改变(降低); $UEI \leq 2\%$ 时,检验结果的准确性有提高。

2 结 果

2.1 按方式 1 进行评估 常规化学 14 个项目不同等级的项目测量变异、目标偏倚(方式 1)作为质量目标^[5],也可使用 WS/T403-2012《临床生物化学检验常规项目分析质量指标》^[4]的实验室内复现性精密度、偏倚要求作为质量目标。实现质量目标即表示实现目标不确定度。

2.2 按方式 2 进行评估 评估 2013 年度 14 个项目的相对扩展不确定度。ALT、CK 2 个项目达到了理想值要求,占 14.3%;K 等 5 个项目达到了期望值要求,占 35.7%;Cr、GLU2 个项目达到了最低值要求,占 14.3%;TP 等 5 个项目均达不到要求,占 35.7%;

2.3 按方式 3 进行评估 以目标变异偏倚两个分量合成“评估值”(不考虑多次 PT 公认值的实验室间复现性引入的相对不确定度),按照 3 个评定等级,评定 2013 年 14 个临床化学项目的评估值,2 个项目达到了理想值要求,占 14.3%;5 个项目达到了期望值要求,占 35.7%;Cr 和 TC 达到了最低值要求,占 14.3%;而 Na、Cl、Alb、ALP 和 Glu 均达不到要求,占 35.7%。

表 1 各检测项目按方式 4、5 设定的目标相对扩展不确定度(%)

检测项目	本室 $u_{rel}(cal)$ (%)	本室 $u_{rel}(cref)$ (%)	方式 4 的不确定度(%)			方式 5 的目标 不确定度(%)	2013 年相对扩展不确定度	
			最低	期望	理想		评估浓度	$U_{rel}(\%)$
K	0.43	0.16	7.54	5.06	2.66	6.47	5.60 mmol/L	4.33
Na	0.19	0.10	1.18	0.84	0.56	4.26	133.50 mmol/L	4.81
Cl	0.28	0.16	1.98	1.40	0.90	4.29	108.95 mmol/L	5.17
TP	1.72	0.21	9.24	6.68	4.48	6.63	79.75 g/L	6.15
Alb	2.38	0.12	6.78	5.76	5.04	7.98	47.64 g/L	9.10
ALT	1.29	0.29	37.94	25.38	12.90	17.18	120.90 U/L	7.87
ALP	2.03	0.44	10.80	7.84	5.32	22.74	168.90 U/L	18.72
BUN	1.76	0.28	19.48	13.26	7.32	9.20	20.63 mmol/L	8.27
Cr	0.53	0.24	6.80	4.62	2.52	13.65	315.68 μmol/L	6.97
UA	3.08	0.22	14.74	10.86	7.62	14.15	416.20 μmol/L	8.02
Glu	0.89	1.20	8.20	5.90	3.92	7.81	13.71 mmol/L	9.38
Chol	1.71	1.53	10.42	7.74	5.54	11.00	4.53 mmol/L	8.60
TG	2.72	0.59	33.02	22.40	12.20	15.20	2.28 mmol/L	16.21
CK	1.75	0.28	35.68	23.94	12.36	15.96	270.70 U/L	7.35

2.4 按方式 4、5 进行评估 考虑不同等级的目标变异、偏倚,同时考虑本室上年度的多次 PT 公认值的实验室间复现性及

校准品带来的 B 类不确定度 [$u_{rel}(cref), u_{rel}(cal)$],计算不同等级的目标相对扩展不确定度。按方式 4,2 个项目达到了理

想值要求,占 14.3%;5 个项目达到了期望值要求,占 35.7%;TC 达到了最低值要求,占 7.1%;其余 6 个项目均达不到要求,占 42.9%。方式 5,K、TP、ALT、ALP、BUN、Cr、UA、TC、CK 等 9 个项目达到目标不确定度要求,占 64.3%;Na、CL、ALB、GLU、TG 等 5 个项目未达到目标不确定度要求,占 35.7%。方式 5:根据 1.6.5 的方法,考虑本室上年度的 $u_{rel}(cref)$ 、 $u_{rel}(cal)$,计算分析质量指标目标相对扩展不确定度(%)。两种方法均使用 $u_{rel} = [u_{rel}^2(Rw) + u_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(cal)]^{1/2}$ 计算。使用同样方法评估本室 2013 年 14 个常规化学相对扩展不确定度。见表 1。

2.3 UEI 的计算 见表 2。

表 2 各检测项目的 UEI(%)

项目	2012 年相对扩展不确定度(U_c)	2013 年相对扩展不确定度(U_e)	UEI
K	3.84	4.33	12.8
Na	4.14	4.81	16.2
Cl	4.34	5.17	19.1
TP	9.10	6.15	-32.4
Alb	8.82	9.10	3.1
ALT	11.48	7.87	-31.4
ALP	14.92	18.72	25.5
BUN	11.42	8.27	-27.6
Cr	6.68	6.97	4.3
UA	12.54	8.02	-36.0
Glu	8.26	9.38	13.6
Chol	8.36	8.60	2.8
TG	9.40	16.21	72.4
CK	8.46	7.35	-13.1

3 讨 论

质量控制就是控制被测量进行赋值的测量过程中的不确定性,是保证检验结果的准确性实现质量目标的基础,测量不确定度是根据所用到的信息、表征赋予被测量量值分散性的非负参数^[3],仅仅是表示和评定检验结果准确性的一种方式。虽然国际上多个组织推荐应用合成标准不确定度作为分析目标,因为有通用、内部一致、可转换等优点,但目前尚无报告给出在检验医学中具体的目标不确定度数值^[3]。目前仍习惯分别为测量变异、偏移设立目标,其基础是测量变异应小于给定值的个体内和(或)个体间变异。

笔者尝试了设计 5 种目标不确定度的评估方式,方式 1 是“基础方式”,实验室实现质量目标,即是实现了不确定度目标^[3]。方式 2 只考虑生物学变异不同等级的总允许误差作为不确定度目标,文献[4]指出可将总误差指标作为目标扩展不确定度,国内有作者使用其作为目标不确定度的评估方式^[6],但缺乏适宜的理论解释和计算依据。方式 3,因不受实验室间比对计划获得的偏倚中多次 PT 公认值的实验室间复现性影响,不考虑 B 类不确定度,以这两个分量合成的“评估值”,可在不同的实验室、不同的阶段作为不确定度目标使用,有通用一致的特点^[3],但其评估值的计算不是检验结果不确定度的最终评估方式,其使用的广泛性受到了限制。方式 4,引入了实验室校准品的 B 类不确定度和室间质评多次 PT 公认值的测

量复现性这两个分量,其方式与检验结果不确定度的评估方式相同,与方式 3 相比其评价结果无大的差异,但其实用性更强。方式 5,与方式 4 的计算方法相同,评估本室 2013 年度的 14 个项目结果的相对扩展不确定度,其达到目标不确定度要求比率较高。

定期评审测量不确定度的评估结果是文献[2]中“5.5.1.4”的重要内容^[2],CNAS 编撰的资料关于不确定度分量的贡献明确指出“当一个分量只是最大分量的五分之一时,其对合成标准不确定度最多有 2% 的贡献”。本文根据这一思想设计,比较阶段为 U_c ,评价阶段(本年度)为 U_e ,当造成评价阶段较比较阶段不确定改变的引入分量为 $1/5 U_c$ 时, $U_e^2 = U_c^2 + (1/5 U_c)^2$, $U_e = U_c + 0.02 U_c$,其对合成标准不确定度有 2% 的改变。UEI 可用于评估不同阶段不确定度的改变。UEI < 0 的分别有 TP、ALT、BUN、UA、CK,占 35.7%,说明检验结果的质量有明显提高;ALB、Cr、Chol 3 项 UEI 值($UEI > 2\%$)分别为 3.1%、4.3%、2.8%,占 21.4%,其检验结果的质量有下降;ALP、TG、GLU、K、Na、Cl 6 项均 $UEI > 2\%$,且差异较大,占被评估项目数量的 42.9%,其中评价阶段的 ALP 平均偏倚为 8.62%,实验室复现性精密度为 4.61%,TG 平均偏倚为 5.3%,实验室复现性精密度为 2.54%;上年度:ALP 平均偏倚为 4.27%,实验室复现性精密度为 5.24%,TG 平均偏倚为 2.07%,实验室复现性精密度为 2.34%,被评年度 ALP、TG 的偏倚较上年度发生了较大改变。

实验室的质量改进,可以使用 6σ 等质量管理方式^[7]。定期评估并评审检验结果的不确定度,是检验结果准确性的重要评价内容^[8]。本文探讨目标不确定的确定方式;尝试使用 UEI 评估不同阶段不确定度的变化,“评价阶段”实验室复现性条件下的精密度、PT 回报成绩满足质量目标要求,通过一般的质量管理体系难以发现检验结果的准确性发生改变,但通过 UEI,可以较敏感地发现检验结果准确性的改变。

参考文献

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02 医学实验室质量与能力认可准则(ISO 15199:2007)[S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2008.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02 医学实验室质量与能力认可准则(ISO 15199:2012, IDT)[S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2013.
- [3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-TRL-001 CNAS 技术报告:医学实验室——不确定度的评定与表达[S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2012.
- [4] 中华人民共和国卫生部. WS/T 403-2012 临床生物化学检验常规项目分析质量指标[S]. 北京:中国标准出版社,2013.
- [5] 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,79-80.
- [6] 黄宪章,王冬梅,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]. 临床检验杂志,2012,30(12):953-956.
- [7] 熊大迁,张朝明,李睿,等. 利用分析性能 δ 值、不紧密度、及分析总误差评价相同项目使用不同参考区间检测系统的分析性能[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(13):1561-1564.
- [8] White GH, Farrance I. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide[J]. Clin Biochem Rev, 2004, 25(4): S1-24.