

的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 30-33.

[14] 呼新建, 常晓悦. 降钙素原的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 17(12): 1795-1797.

[15] 吴熙, 于学忠. 降钙素原[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(2): 231-235.

[16] Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study[J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 217-218.

[17] Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients[J]. Crit Care Med, 2012, 40(8): 2304-2309.

[18] Brodska H, Malickova K, Adamkova V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis[J]. Clin Exp Med, 2013, 13(3): 165-170.

[19] Kim MH, Lim G, Kang SY, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(2): 276-281.

[20] 赵亮. 早期血清降钙素原(PCT)与细菌性血流感染病原菌相关性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21): 1-4.

[21] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(6): 1605-1608.

[22] Chang CH, Tsao KC, Hu HC, et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 2015(1): 767-774.

[23] 陈丽萍, 丛立, 陈颖, 等. 血清降钙素原检测对革兰阴性菌或革兰阳性菌血流感染的诊断价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4): 374-377.

(收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-05-10)

• 临床研究 •

应用 2 种方法评定尿素不确定度

梁淑新¹, 丑广程¹, 齐天琪², 李铁民^{1△}

(1. 河北大学附属医院检验科, 河北保定 071000 2. 北京医院国家老年医学中心/国家卫生和计划生育委员会临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 应用“自上而下”方式评定河北大学附属医院检验科自建检测系统尿素的测量不确定度。方法 利用室内质控和室间质评数据评定尿素的测量不确定度; 利用室内质控和参加原卫生部临床检验中心正确度验证计划数据评定尿素的测量不确定度。结果 室内质控数据和室间质评数据评定尿素的扩展不确定度为 4.62%、4.52%; 室内质控数据和正确度验证计划数据评定尿素的扩展不确定度为 2.38%、2.52%。结论 利用室内质控数据评价不精密密度引入的不确定度, 利用参加原卫生部临床检验中心正确度验证计划合格的结果评定偏移引入的不确定度, 由二者合成的测量扩展不确定度是比较好的方法。

关键词: 不确定度; 室内质控; 室间质评; 正确度验证; 不精密密度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)15-2115-03

测量不确定度是与测量结果相关联的一个参数, 用于表征合理赋予被测量的值的分散性^[1]。临床检验科评定测量不确定度有 2 个主要目的, 一是要了解和控制影响测量结果的因素, 二是综合结果和不确定度的信息, 合理解释和利用检测结果, 并恰当地应用于临床诊断和治疗。2012 年国家实验室认可(CNAS)颁布了 CNAS-TRL-001“医学实验室-测量不确定度的评定与表达”技术文件, 本研究根据其介绍实用的“自上而下办法”, 采用两种方法对河北大学附属医院检验科尿素的测量不确定度进行了评定^[2]。

1 材料与方 法

1.1 数据来源 收集本院检验科生化室 2014 年 1—12 月的中、高 2 个水平质控品室内质控(IQC)数据, 2012—2014 年原卫生部临床检验中心 9 次室间质评(PT)结果。

1.2 仪器与试剂 日立 7600-110 全自动生化分析仪; 试剂由利德曼公司生产; 定标品由罗氏公司生产; 室内质控品采用伯乐公司生产的中值质控血清(批号: 46492), 高值质控血清(批号: 46493)。检测方法: 尿素谷氨酸脱氢酶法。

1.3 方法 依据中国合格评定国家认可委员会 2012 年颁布的关于评定不确定度的 CNAS-TRL-001“医学实验室-测量不

确定度的评定与表达”技术文件要求建立模型。

1.3.1 不确定度评定方案一 用 IQC 数据即质控品控制限计算实验室不精密密度; 用 PT 数据评定偏移引入的不确定度。不精密密度引入的不确定度: 记录 2014 年 1—12 月的中、高 2 个水平质控品 IQC 数据, 将 2 个水平质控品的变异系数作为控制限, 并由此计算标准不确定度。偏移引入的不确定度: 根据 Nordtest 方法收集 2012—2014 年原卫生部临床检验中心 9 次 PT 结果, 1 年取低值、1 年取中值、1 年取高值, 按照下述公式计算实验室和方法偏移引入的不确定度。(1) 计算单次 PT 的偏移量和相对偏移量,

$$b_i = x_i - Ccons, i; b_{rel, i} = \frac{(x_i - Ccons, i) \times 100}{Ccons, i}$$

b_i : 单次 PT 偏移量值; x_i : 每个参加实验室单次 PT 的测量值; $Ccons, i$: 单次 PT 的公认值; $b_{rel, i}$: 单次 PT 的相对偏移量值。

(2) 计算方法和实验室偏移和相对偏移,

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum_i^n b_i^2}{n}}; RMS_{rel(bias)} = \sqrt{\frac{\sum_i^n b_{rel, i}^2}{n}}$$

RMS_{bias} : 方法和实验室偏移; b_i : 单次 PT 偏移量值; n : PT

△ 通信作者, E-mail: timeli163@163.com.

次数; $RMS_{rel}(bias)$: 相对的方法和实验室偏移; b_{rel}, i : 单次 PT 的相对偏移量值。

(3) 计算单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度,

$$U_{rel}(cons, i) = \frac{RSD_{R, i}}{\sqrt{m}}$$

$U_{rel}(cons, i)$: 单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度; $RSD_{R, i}$: 单次 PT 的相对测量复现性; m : 参加单次 PT 的实验室数量。

(4) 计算多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度,

$$U_{rel}(Cref) = \frac{\sum_{i=1}^n U_{rel}(cons, i)}{n}$$

$U_{rel}(Cref)$: 多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度; $U_{rel}(cons, i)$: 单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度; n : PT 次数。

(5) 计算偏移引入的相对测量不确定度,

$$U_{crel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + U_{rel}^2(Cref)}$$

$U_{crel}(bias)$: 偏移引入的相对测量不确定度; $RMS_{rel}(bias)$: 相对的方法和实验室偏移;

$U_{rel}(Cref)$: 多次 PT 公认值引入的相对测量不确定度。

(6) 计算合成不确定度和扩展不确定度, 合成不确定度和扩展不确定度使用下列公式和包含扩展因子 2(95% 的置信区间) 进行计算。

$$U_{crel} = 2 \times \sqrt{U_{crel}^2(bias) + u_{rel}^2(Rw)}$$

$U_{crel}(bias)$: 偏移引入的相对测量不确定度; $U_{rel}(Rw)$: 不精密密度引入的相对测量不确定度; U_{rel} : 扩展测量不确定度。

1.3.2 不确定度评定方案二 用 IQC 数据即质控品控制限计算实验室不精密密度; 用参加原卫生部正确度验证计划合格数据评定偏移引入的不确定度, 就是采用分析参考物质 (CRM) 的方法评定偏移引入的测量不确定度。2014 年原卫生部临床检验中心正确度验证计划提供了 2 个浓度样本, 要求分 3 次检测, 每次重复 5 次, 每个水平样本有 15 个检测结果。按下述公式计算重复测量参考物质引入的测量不确定度和相对测量不确定度:

$$U_{CRM} = \frac{SR_w}{\sqrt{n}} = \frac{1}{\sqrt{n}} \times \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (xi - \bar{x})^2}{n-1}}; U_{rel}(CRM) = \frac{RSD(R_w)}{\sqrt{n}} =$$

$$\frac{s(R_w)}{\sqrt{n} \times |\bar{x}|} \times 100$$

U_{CRM} : 重复测量参考物质引入的测量不确定度; $U_{rel}(CRM)$: 重复测量参考物质引入的相对测量不确定度; $S(R_w)$: 测量参考物质时的实验内测量复现性; X_i : 实验室的单个测量值; \bar{x} : 实验室测得的量值; n : 参考物质重复测量次数; $RSD(R_w)$: 测量参考物质时的相对实验室内测量复现性。

计算由参考物质的测量不确定度和相对测量不确定度:

$$U(C_{ref}) = \frac{U(C_{ref})}{k}, U_{rel}(C_{ref}) = \frac{U(C_{ref})}{k \times C_{ref}} \times 100$$

$U(C_{ref})$ 为由 CRM 引入的测量不确定度; $U(C_{ref})$ 为 CRM 的扩展不确定度 ($k=2$); k 为包含因子; C_{ref} 为参考物示值; $U_{rel}(C_{ref})$ 为由参考物质的示值引入的相对测量不确定度;

1.4 统计学处理 采用 Excel 2012 统计软件进行数据处理及统计分析。

2 结 果

2.1 不确定度评定方案一结果 (1) IQC 数据不确定度评定

研究, 本室尿素中值质控品控制限设置为 $\pm 2.10\%$, 转换为中值标准不确定度为 $2.10\%/2 = 1.05\%$, 同理高值质控品控制限为 $\pm 1.90\%$, 高值标准不确定度为 0.95% 。累计 12 个月内两水平质控品 CV 稳定且趋于一致, 提示该测定方法和实验室内仪器设备性能稳定。(2) 室间质评数据不确定度评定研究, 由实验室和方法偏移引入的测量不确定度: 根据公式计算实验室和方法偏移引入的测量不确定度为 2.03% 。多次 PT 公认值引入的测量不确定度为 0.32% 。见表 1。(3) 合成扩展不确定度: 根据公式计算, 中水平浓度扩展不确定度为 4.62% , 高水平浓度扩展不确定度为 4.52% 。

表 1 2012—2014 年本室尿素室间质评结果

年度 (年)	PT 次数	公认值 (mmol/L)	本室结果 (mmol/L)	相对偏移量 (%)	复现性 (%)	实验室数量 (n)	公认不确定度 (%)
2012	1	22.90	23.49	2.58	9.00	1 089	0.27
	2	20.60	20.82	1.07	8.98	608	0.36
	3	20.26	20.60	1.68	8.98	1 092	0.27
2013	1	14.00	14.02	0.14	9.00	1 271	0.25
	2	11.16	11.34	1.61	8.96	1 276	0.25
	3	10.99	10.55	-4.00	9.01	1 272	0.25
2014	1	4.80	4.84	0.83	14.79	1 447	0.39
	2	3.85	3.75	-2.60	18.44	1 438	0.49
	3	5.71	5.74	0.53	12.43	1 435	0.33

2.2 不确定度评定方案二结果 利用原卫生部临床检验中心正确度验证计划数据进行不确定度评定, 参考物尿素 201411 样本认定值 4.30 mmol/L , 不确定度 ± 0.04 ; 201412 样本认定值 9.11 mmol/L , 不确定度 ± 0.11 。见表 2。合成扩展不确定度, 根据公式计算, 中水平浓度扩展不确定度为 2.38% , 高水平浓度扩展不确定度为 2.52% 。见表 3。

表 2 2014 年原卫生部临床检验中心 代谢物正确度验证尿素结果

测量批次	中水平浓度尿素 测定结果 (mmol/L)			高水平浓度尿素 测定结果 (mmol/L)		
	1	2	3	1	2	3
	1	4.32	4.37	4.37	9.13	9.07
2	4.31	4.25	4.29	9.04	8.98	8.99
3	4.28	4.28	4.32	9.06	9.00	9.02
4	4.36	4.27	4.33	9.12	9.06	9.04
5	4.31	4.30	4.29	9.15	9.00	9.05
均值 (mmol/L)	4.31			9.06		
CV (%)	0.84			0.61		

表 3 基于 CRM 法两水平浓度尿素不确定度的评定

不确定度	中水平质控	高水平质控
CRM 公认值及不确定度 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.30 ± 0.04	9.11 ± 0.11
相对偏移量 (%)	0.23	-0.55
重复测量引入不确定度 (%)	0.22	0.16
CRM 引入测量不确定度 (%)	0.47	0.60
标准不确定度 (%)	1.05	0.95
合成不确定度 (%)	1.19	1.26
扩展不确定度 ($K=2, \%$)	2.38	2.52

3 讨 论

不确定度评估的前提是检测系统经过性能验证,仪器的验证及标准作业程序(SOP)文件的建立。尿素检测方法的验证,包括精密度、准确度、线性范围、临床可报告范围的验证及 SOP 文件的建立。操作人员严格执行 SOP 文件,对设备正确维护和校准,保证整个检测系统处于良好的状态。在这种状态下,运用实验室室内、室内方法确认的研究数据,分析影响测定的分量来评估不确定度。这样,对一个被测量的整体方法性能参数评价中得到的离散度,可涵盖日常对该被测量的一次检测结果的不确定度^[3]。

根据 CNAS2012 年 11 月 8 日发布的《医学实验室-测定不确定的评定与表达》技术报告,采用自上而下方法评定尿素测量不确定度。其不确定度来源主要考虑不精密度和偏倚引入的不确定度,未考虑测量的生物学变异、测量前过程、测量后过程引入的不确定度。为使分析前变异减少到最小,本院检验科规范采血前的一切行为,抽血后及时检测。而曾洁等^[3]已对我国实验室情况下 19 项常见生化检验项目的分析前变异和基于国人的个体内生物学变异有了明确的研究成果,可以借鉴。

实验室不精密度引入的测量不确定度的评定首选利用 IQC 数据计算,且要求数据累积最好 1 年以上^[4]。本研究采用了 2 个浓度的质控水平,1 年以上的数据进行了计算。因 IQC 数据涵括了不同批号试剂、不同批号校准品、不同操作者、仪器维护等分量,是一个全面的不确定度。该方法实用、简便,只要开展了 IQC 的项目,就可用此方法评定不精密度的不确定度。

利用室间质评计算偏移引入的不确定度:合理的使用室间质评 PT 结果是评定偏倚引入不确定评定的前提。不确定度是对结果不确定度的估计,不是一个精密数字。鉴于我国全国常规化学室间质评每年 3 次,本研究中未按 Nordtest Innovation Center^[5]、张晓红等^[6]、陈龙梅等^[7]提出的 10 次合格 PT 数据,只选用近 3 年参加的全国原卫生部室间质评的 9 次 PT 结果,1 年选低值的、1 年中值的、1 年高值的,计算出偏移引入的不确定度。虽然理论上不同浓度下的测量不确定度不同,尤其在浓度较大的情况下,相对不确定度随浓度变化会有不同,应评定不同浓度下的不确定度,但对于临床实验室不能太过复杂,否则失去实用性,考虑此点,选取了不同浓度的 9 个 PT 结果。全国 PT 由各参加实验室检测数据按方法学分组统计计算得出的靶值仅相对准确,其靶值的不确定度是无法评估的,影响 EQA 靶值的因素很多,如质控物基质效应、质控物运输、贮存条件、复溶时人员操作等^[8],上述因素均可能对不确定度评定结果产生影响。由于我国目前多数以自建系统在进行常规检测,在应用 PT 结果评定不确定度时,需注意检测系统不能变更。

利用参加原卫生部临床检验中心正确度验证计划测定结果评定偏移引入的不确定度,优于利用室间质评 PT 结果评定。正确度验证样本为新鲜冰冻人血清,由全国室间质评中心生化室按照能力验证计划程序文件《NCCL-C-C-554 血清基质参考物质制备标准操作程序》制备,标本运输采用干冰全程冷链,参加实验室收到标本后按要求立即放入低温冰箱保存,也就是参评实验室检测的标本为参考物,无基质效应。全国室间质评中心生化室采用 NCCL-C-C-707 血清尿素参考测量标准操作程序(ID-GCMS 法)确定质评样本靶值,靶值建立准确可靠,不同于全国室间质评靶值。本研究选用了 2 个不同浓度样

本,计算出的不确定度略有差异,采用就高不就低的原则评定。原卫生部临检中心官网资料显示参加原卫生部临床检验中心组织的小分子代谢物正确度验证计划的实验室 2013 年为 140 家,2014 年增至 170 家,而常规化学室间质评 PT 评价 2013 年 724 家,2014 年 883 家。显然该方法虽准确但临床应用受限。WS/T403-2012《临床生物化学检验常规项目分析质量指标》明确提出评定检验结果不确定度的实验室可将本标准中总误差指标作为目标扩展不确定度^[9],尿素的总允许误差规定为 8%,将其作为目标扩展不确定度,上述两种方法评定的本院检验科自建系统尿素的测量扩展不确定度均符合要求。

在应用 CNAS-TRL-001“医学实验室-测量不确定度的评定与表达”技术文件时未考虑校准品的不确定度,其已包含在了偏移组分中^[8],使该文件实用性更强。

随着人们对不确定评定方法的不断探索及在临床中的合理应用,对生化检测项目的不确定度评定越来越受到临床重视,利用 IQC 数据评价不精密度引入的不确定度,利用 PT 评价偏移引入的不确定度,由二者合成相对扩展不确定度,简便易行,更加适合目前临床实验室的应用。但从准确性上,利用 IQC 数据评价不精密度引入的不确定度,利用参加原卫生部临床检验中心正确度验证计划合格的结果评定偏移引入的不确定度,由二者合成的相对扩展不确定度才是较好的方法,测量不确定度评价的真正意义才能在临床工作中得到更好的体现。

参考文献

- [1] Fuentes-Arderiu X. Uncertainty of measurement in clinical laboratory sciences[J]. Clin Chem, 2000, 46(9): 1437-1438.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-TRL-001:2012 医学实验室-测量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.
- [3] 曾洁, 赵海舰, 张传宝, 等. 19 项临床生化检验项目的分析前变异和个体内生物学变异[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(8): 776-781.
- [4] 王雁勇, 曹辉彩, 蔡会欣, 等. 探析利用“自上而下”方法对 8 项特种蛋白指标定量检测不确定度的评估[J]. 检验医学, 2015, 30(7): 747-749.
- [5] Nordic Innovation Center. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories [S]. Stockholm: Nordic Innovation Center, 2011.
- [6] 张晓红, 鲁辛辛. 依据 Nordtest 准则评估测量不确定度更适合于临床实验室[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(5): 270.
- [7] 陈龙梅, 王惠民, 居漪, 等. 自上而下方法评定测量不确定度的简介[J]. 检验医学, 2014, 29(1): 81-85.
- [8] 王建新, 王惠民, 季伙燕, 等. 临床实验室测量不确定度评定初步研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 894-895.
- [9] 王前明, 宋秀宇, 洪强, 等. 自上而下方法在评定生化检测指标测量不确定度中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(9): 1169-1171.