

文章编号:1001-764X(2011)09-641-02

也谈临床检验测量的不确定度

徐国宾(北京大学第一医院检验科,北京 100034)

关键词:临床检验;测量;不确定度

中图分类号:O213.2

文献标志码:A

通俗地理解,不确定度是指因测量误差的存在,测量结果不能肯定的程度。它是描述某分析方法的离散度和测定量值与真值或约定值之间偏差的参数。该指标也可代表分析结果的可信赖程度,是测量结果质量的指标。不确定度越小,所述结果与被测量的真值越接近,质量越高,水平越高,其使用价值越高;不确定度越大,测量结果的质量越低,水平越低,其使用价值也越低。在物理学、化学测量领域,它是个非常普通的名词。不确定度有多种合成方法,而且不同合成方法有其坚实的微分和积分理论基础。从计量学的角度看,在报告测量的结果时,如果给出相应的不确定度,这样便于使用者评定该测定量值的可靠性,从而可以评价不同人或不同实验室测定结果的可比性。

近年来临床检验的标准化或量值溯源研究得到较大进展,不确定度的概念也被引入到临床检验领域。临床检验要不要引入不确定度这个概念?临床检验结果的不确定度是否应该有别于临床检验测量的不确定度?不确定度和分析总误差是什么关系?是否需要在化验单上把不确定度标注出来?如何合成和评价临床检验测量的不确定度?这些是检验界一直讨论的热点问题,对这些问题的回答也是仁者见仁,智者见智,莫衷一是。弄清这些问题,统一认识,对于制定并落实好临床检验质量规范具有意义。

依笔者之见,临床检验需要引入不确定度这个概念,但检验结果的不确定度与测量的不确定度的内涵应该是不同的。检验结果受到诸多因素,如患者的生理病理变化、治疗、样本的采集方式、样本在采集容器中的稳定性、样本的转运方式和转运时间、样本离心处理等分析前及分析中因素的影响。将这些影响因素对检验结果影响的分量进行合理的数学合成可以得到检验结果的不确定度。对分析前和分析中影响测定结果的各分量进行评估,目的不仅仅是为了合成一个不确定度,更重要的是通过对各分

量的大小的分析,找到影响检验结果主要因素,通过控制导致测定变异和发生偏移的主要因素,使得检验结果准确可靠,以满足临床诊治的需要。应该通过实验和经验来评估对检验结果不确定性影响的各分量大小。做好分析前的质量控制,最大限度地降低分析前样本采集、转运等对检验结果不确定度的影响,需要检验科和临床的密切沟通。但通常狭义概念上的检验结果不确定度是指测量的不确定度。

测量不确定度是目前对分析误差的最新理解和阐述。统计学家与测量学家一直在寻找合适的术语正确表达测量结果的可靠性。譬如以前常用的偶然误差,由于“偶然”二字表达不确切,已被随机误差所代替。近年来,人们感到“误差”二字的词义较为模糊,如讲“误差是 $\pm 1\%$ ”,使人感到含义不清晰。但是若讲“不确定度是 $\pm 1\%$ ”则含义是明确的。测量不确定度与分析总误差在本质上是相通的。

采用参考方法定值的标准物质和校准常规系统的校准品在标示值后一定要标注不确定度。标准物质和校准品不确定度的大小反映了定值方法的性能、物质的均一性和稳定性,也是标准物质可用性的重要指标。这种不确定度是与样本相联系的,不同浓度的样本,不确定度大小不同。由于不同临床样本分析物的浓度不同,在化验单上的每个结果后面标注上不确定度是不现实的。对诊断和预后有重要价值的项目,如糖基化血红蛋白 A1c(HbA1c),实验室应主动与临床医生沟通,使其了解测量值,特别是诊断切点处测定的不确定度。例如,由于 HbA1c 测定结果室间变异高达 5%,HbA1c 诊断糖尿病的切点为 6.5%,如果测定相对变异为 5%,6.5%测定结果 95%的置信区间为 5.9%到 7.2%。这种偏差可以导致大量糖尿病的误诊误治,是临床不可接受的。2011 年 4 月意大利学者 Federica Braga 在美国临床化学通报发表论文,根据 HbA1c 在个体内和个体间的生物学变异,提出控制测定 HbA1c 室内变异及分析

偏差和总误差最佳、最低和临床要求达到的水平。意大利学者提出 HbA1c 分析总误差必须小于 3.9%。鉴于中国 HbA1c 室间测定精度较发达国家有很大距离,中国糖尿病协会尚未推荐 HbA1c 为糖尿病的诊断指标。在中国建立起糖化血红蛋白标准化计划,使得其测量不确定度满足临床需求十分必要。复旦大学中山医院潘伯中教授牵头进行的上海地区 HbA1c 一致性计划给予中国 HbA1c 标准化很多启发,其研究结果提示实现 HbA1c 的标准化是可能的。

如何评定或合成临床检验测量的不确定度是检验界关注的焦点。临床检验多采用标准浓度对照法来测定样本中分析物的量,测量不确定度主要来源有分析的重复性和校准误差。临床检验测量的不确定度合成至少有以下 4 种方式。

第一种方式是最简单,也是最早认可临床实验室的计算方式。利用室内质控的数据,将全年的某测定项目室内质控标准差(s)作为标准不确定度。这种表示方式的理由是认为全年 s 可包含不同试剂批号、不同校准品批号以及仪器的稳定性等因素对测定结果的影响。

随着业界对不确定度概念的理解,通过综合测定偏差与测定的重复性来评估测量不确定度已成为共识。互通性好的有证参考物质可用于临床实验室不确定度的评估。如具有高、低 2 个水平的人血清基质肌酐标准物质 REM 965(定值溯源到同位素稀释质谱法)可以用于血清肌酐不确定度的评定。互通性良好、溯源到散射和透射比浊法的标准物质 ERM 470 可用来评定人血清清蛋白测定的不确定度。目前尚无互通性良好的标准物质用于不确定度评定的一致意见。我们实验室的做法是,将待测标准物质在常规条件下做重复测定(只取一次纳入 s 计算,两次重复测定结果之均数纳入测定均值的计算),测定的顺序是高、低、低、高,连续测定 5 d,相隔一定时间(一般为 3 个月)后再次测定。均值与标准物质靶值之差看作为测定偏差。将 s 与偏差平方和开根后认作为测定的标准不确定度。将标准不确定度乘以扩展因子换算为扩展不确定度报告。扩展因子的取值决定了扩展不确定度的置信水平。推荐临床实验室采用的扩展因子为 2。相对不确定度,是指扩展不确定度除以标准值的百分率。实验结果和不确定度的报告应该考虑到有效数字个数。有效数字的个数往往与分析性能结合临床要求来报告。如人血清肌酐以 $\mu\text{mol/L}$ 报告,小数点后可不

保留位数;而以 mg/dL 报告,小数点后则需保留 2 位。用上述方法来评估实验室的不确定度当然理想,但从国家标准物质中心或从国外标准物质研究机构可以获得的可用于常规方法准确度验证的标准物质种类很少,此外从国外进口的这类标准物质价格非常昂贵。

很多实验室利用能力测验(PT)结果来进行不确定度的评估。一般来说,能力验证试验均值可以验证物质的靶值。PT 试验结果用于不确定度评估的前提是样本测量结果应具有特定的溯源顶点。由于用于 PT 试验物质具有一定基质效应,PT 测定结果应该按照测定系统进行分类统计。通常,留取 PT 试验本来来评估不确定度可以套用上述标准物质评定不确定度的方法。

如果与测定系统相配套的校准品赋值的途径合理有效,也可利用校准品来合成不确定度。将校准品作为样本连续测定 5 d,每次做重复测定。隔 3 个月,再次测定。只取每天一次测定结果统计 s 。将校准品的标准不确定度和通过测定获得的 s 的平方和再开根得到的标准不确定度可以作为该测定项目测量的不确定度。在此基础上,可以利用室内质控物的 20 d 测定变异来合成高、中、低不同水平质控物测量的不确定度。虽然浓度水平与不确定度之间可能不呈线性关系,通常也可通过计算质控物测定均值与校准品标示值之比与校准品标准不确定度之乘积来推算不同水平测定偏差。采用第一种和第四种评估不确定度的前提是测定系统是有效的。

以上不同方法估算的不确定度是有差异的。哪一种更合理?是否有更好的评估方法?欢迎讨论。临床检验不确定度控制的靶目标也一直是临床检验质量控制部门思考的问题,也应该引起临床实验室的重视。测量不确定度与实验室人员、环境、仪器、使用的试剂、管理水平等诸因素有关,每个实验室应该对各自的测量水平进行评估,评估的核心是室内变异和测定偏差。因为检验结果的准确性应该满足临床诊断和治疗的需求,因此,实验室在进行不确定度的靶目标设计时,除考虑到个体生物学变异外,尚需要与临床医生沟通。如果测量的不确定度不能满足临床要求时,应该与检验质量控制部门和体外诊断产品供应商一起做原因分析及持续改进工作。

(收稿日期:2011-07-19,修回日期:2011-08-22)

(本文编辑:王海燕,陈维忠)