

# 常规凝血项目测量不确定度评定

刘振玲

(天津市蓟州区人民医院检验科,天津 301900)

**摘要:**目的 评定常规凝血项目测量不确定度,探讨利用室内质控(IQC)及能力验证数据评定测量不确定度方法的可行性。方法 参照 CNAS-TRL-001 文件,收集 2017 年 9 月~2018 年 8 月 3 个水平的 IQC 数据和 2016~2018 年卫生部临检中心组织的 6 次能力验证数据,采用“自上而下”的评定方法,评定凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原浓度(FIB)的相对扩展不确定度。结果 各项目的不确定度从水平 1 到水平 3 依次为:PT(11.02;11.91;13.10)、INR(13.94;14.67;16.26)、APTT(12.22;13.97;13.24)、FIB(16.17;15.76;15.48)。结论 采用 IQC 及能力验证数据评定常规凝血项目的不确定度符合 CLIA,88 目标测量不确定度的要求,是一种简便易行的评定方法,具有良好的应用价值。

**关键词:**不确定度;凝血项目;能力验证数据

中图分类号:R446.11

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.03.055

文章编号:1006-1959(2020)03-0165-03

## Evaluation of Uncertainty in Measurement of Routine Coagulation Items

LIU Zhen-ling

(Department of Clinical Laboratory, Jizhou District People's Hospital, Tianjin 301900, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the measurement uncertainty of conventional coagulation items, and to explore the feasibility of evaluating measurement uncertainty using indoor quality control (IQC) and proficiency testing data. Methods With reference to the CNAS-TRL-001 document, collect three levels of IQC data from September 2017 to August 2018 and six capacity verification data organized by the Clinical Inspection Center of the Ministry of Health from 2016 to 2018. Evaluation method, to assess the relative extended uncertainty of prothrombin time (PT), international standardized ratio (INR), partial thromboplastin time (APTT), and plasma fibrinogen concentration (FIB). Results The uncertainty of each item from level 1 to level 3 is: PT (11.02; 11.91; 13.10), INR (13.94; 14.67; 16.26), APTT (12.22; 13.97; 13.24), FIB (16.17; 15.76; 15.48). Conclusion The IQC and proficiency testing data are used to evaluate the uncertainty of conventional coagulation items in line with the requirements of CLIA, 88 target measurement uncertainty. It is a simple and easy evaluation method with good application value.

**Key words:** Uncertainty; Coagulation items; Proficiency testing data

测量不确定度是表征合理地赋予被测量之值的分散性,是保证测量结果完整性的重要参数<sup>[1]</sup>。测量不确定度主要用于评估测量程序的性能和测量结果的可靠性,不确定度越小,说明测量程序性能越好,测量结果越准确。另外,测量不确定度也常用于患者检测结果的临床解释。《医学实验室-质量和能力具体要求》指出,实验室应为检验过程中用于报告患者样品被测量值的每个测量程序确定测量不确定度。2012 年中国合格评定国家认可委员会(CNAS)发布了 CNAS-TRL-001 文件<sup>[2]</sup>,分别介绍了“自上而下(top-down)”和“自下而上(down-top)”两种评定测量不确定度的方法,推荐使用“自上而下”的方法评定与测量过程相关的医学检验结果的不确定度,该方法不包括测量的生物学变异、测量前和测量后过程,只需评定与测量过程相关的两个主要的不确定度来源:实验室内测量复现性(随机误差)和偏移(系统误差)。该指南也指出评定实验室内测量复现性引入的测量不确定度数据来源的 3 种途径:实验室内质控数据、能力验证数据、重复测量临床样本<sup>[3]</sup>。而评定偏移引入的测量不确定度的数据来源也有 3 种途径:有证参考物质/标准物质(CRM)、能力验证数据、与参

考测量方法比较。在实际工作中,常规实验室很难获取凝血项目的 CRM<sup>[4]</sup>,重复测量临床样本评定过程又相对复杂,只有室内质控和能力验证数据是常规实验室比较容易获取的数据。本研究参考评定测量不确定度相关文献的要求及方法<sup>[2-5]</sup>,利用室内质控及能力验证数据,探讨常规凝血项目 PT、INR、APTT、FIB 的不确定度评定方法,现报道如下。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 质控品为美国伯乐公司生产的 Lyphocheck<sup>®</sup> Coagulation Control Levels 1, 2 and 3; PT 样品由卫生部临检中心提供。

**1.2 仪器与试剂** 日本 Sysmex 公司生产的 CS5100 全自动凝血分析仪,试剂及校准品为 Siemens Health-care Diagnostics Products GmbH 生产的配套产品。按照仪器说明书要求保养仪器,仪器状态良好。

**1.3 方法** 参照《医学实验室-测量不确定度的评定与表达》(CNAS-TRL-001:2012)<sup>[2]</sup>,收集 2017 年 9 月~2018 年 8 月 3 个水平的 IQC 数据,计算实验室内测量复现性引入的测量不确定度分量;收集 2016~2018 年卫生部临检中心组织的 6 次 PT 数据,由偏移引入的测量不确定度分量,计算相对扩展不确定度。按照实验室标准的操作程序进行室内质控及能力验证操作,室内质控每天 2 次,能力验证

作者简介:刘振玲(1973.2-),女,天津人,本科,副主任技师,主要从事凝血与血液学检测

每个样本只做 1 次。

1.3.1 实验室内测量复现性引入的测量不确定度分量 统计本实验室 2017 年 9 月~2018 年 8 月 3 个水平 12 个月的 IQC 数据,分别计算测量平均值( $\bar{x}$ )、实验室测量复现性[s(Rw)]和相对实验室测量复现性[RSD(Rw)],此时实验室测量复现性[s(Rw)]和相对实验室测量复现性[RSD(Rw)]在数值上与由实验室内测量复现性引入的测量不确定度[u(Rw)]和相对测量不确定度[u<sub>rel</sub>(Rw)]相等。以此来评定 PT、INR、APTT、FIB 由实验室内测量复现性引入的测量不确定度分量[u(Rw)]和相对测量不确定度分量[u<sub>rel</sub>(Rw)]。

①按公式  $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$  计算测量的平均值,式中: $\bar{x}$  为平均值, $x_i$  为单个测量值, $n$  为测量次数;②按公

$$s(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

式  $u(R_w) = s(R_w)$  计算实验室内测量复现性引入的测量不确定度  $u(R_w)$ ,式中: $s(R_w)$  为实验室测量复现性, $u(R_w)$  实验室内测量复现性引入的测量不确定度;③按公式  $u_{rel}(R_w) = RSD(R_w) = \frac{s(R_w)}{\bar{x}} \times 100\%$  计算实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度  $u_{rel}(R_w)$ ,式中: $RSD(R_w)$  为相对实验室测量复现性, $u_{rel}(R_w)$  为实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度。

1.3.2 测量偏移引入的测量不确定度分量 统计本实验室 2016~2018 年卫生部临检中心组织的 6 次 PT 数据,评定 PT、INR、APTT、FIB 由偏移引入的测量不确定度分量  $u_{rel}(bias)$ ,评定步骤如下:

①根据实验室实测值和 PT 组织者提供的公认值,分别按公式  $b_{rel,i} = \frac{x_i - C_{cons,i}}{C_{cons,i}} \times 100$  计算单次 PT 的相对偏倚量值;式中: $x_i$  为每个参加实验室单次 PT 的测量值; $C_{cons,i}$  为单次 PT 的公认值; $b_{rel,i}$  为单次 PT 的相对偏倚量值。②按公式  $RMS_{rel}(bias) =$

$$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n b_{rel,i}^2}{n}}$$

计算方法和实验室相对偏倚;式中  $n$  为

PT 次数; $RMS_{rel}(bias)$  为相对的方法和实验室偏倚; $b_{rel,i}$  为单次 PT 的相对偏倚量值;③按公式  $u_{rel} =$

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

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;式中  $u_{rel}(cons,i)$  为单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度; $RSD_{R,i}$  为单次 PT 的相对测量复现性; $m$  为参加单次 PT 的实验室数量;④按公式  $u_{rel}(Cref) =$

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

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;式中  $u_{rel}(Cref)$  为多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度; $u_{rel}(cons,i)$  为单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度。⑤按公式  $u_{rel}(bias) =$

$$\sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(Cref)}$$

计算偏倚引入的相对测量不确定度;式中  $u_{rel}(bias)$  为偏倚引入的相对测量不确定度; $RMS_{rel}(bias)$  为相对的方法和实验室偏倚; $u_{rel}(Cref)$  为多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度。

1.3.3 计算相对合成标准不确定度 按公式  $u_{crel}^2 =$

$$u_{crel}^2(bias) + u_{rel}^2(R_w)$$

计算相对合成标准不确定度 ( $u_{crel}$ );式中  $u_{crel}(bias)$  为偏倚引入的相对测量不确定度; $u_{rel}(R_w)$  为实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度; $u_{crel}$  为相对合成标准不确定度。

1.3.4 计算相对扩展不确定度 按公式  $U_{rel} = k \times u_{crel}$  评定相对扩展不确定度 ( $U_{rel}$ );式中  $U_{rel}$  为相对扩展不确定度; $u_{crel}$  为相对合成标准不确定度; $k$  为包含因子;对于正态分布, $k=2$  时,包含概率  $P=95\%$  可信区间。

2 结果  
PT、INR、APTT、FIB 实验室内测量复现性引入的测量不确定度  $u(R_w)$  和相对测量不确定度  $u_{rel}(R_w)$  结果见表 1;PT、INR、APTT、FIB 由偏移引入的测量不确定度  $u_{rel}(bias)$  结果见表 2;相对合成标准不确定度 ( $u_{crel}$ )、 $k=2$  时,相对扩展不确定度 ( $U_{rel}$ ) 结果见表 3。

表 1 实验室内测量复现性引入的测量不确定度  $u(R_w)$  和相对测量不确定度  $u_{rel}(R_w)$

项目	$\bar{x}$			$u(R_w)$			$u_{rel}(R_w)(\%)$		
	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3
PT	12.05	36.40	55.60	0.29	1.22	2.38	2.40	3.35	4.28
INR	1.07	3.23	5.12	0.03	0.11	0.25	2.52	3.40	4.88
APTT	26.89	54.61	89.40	0.55	2.14	3.07	2.04	3.95	3.26
FIB	3.14	1.47	0.86	0.17	0.08	0.04	5.41	5.10	4.88

表 2 偏移引入的测量不确定度  $u_{rel}(\text{bias})$

项目	$RMS_{rel}(\text{bias})$	$u_{rel}(\text{Cref})$	$u_{rel}(\text{bias})$
PT	3.66	0.26	4.96
INR	4.03	5.10	6.50
APTT	4.19	5.42	5.76
FIB	3.18	3.50	6.01

表 3 相对合成标准不确定度 ( $u_{crel}$ )、相对扩展不确定度 ( $U_{rel}$ )

项目	$\bar{x}$			$u_{crel}$			$U_{rel}$			目标不确定度 (CLIA,88 标准)
	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	
PT	12.05	36.40	55.60	5.51	5.99	6.55	11.02	11.97	13.10	15.00
INR	1.07	3.23	5.12	6.97	7.34	8.13	13.94	14.67	16.26	20.00
APTT	26.89	54.61	89.40	6.11	6.98	6.62	12.22	13.97	13.24	15.00
FIB	3.14	1.47	0.86	8.09	7.88	7.74	16.17	15.76	15.48	20.00

### 3 讨论

目前,凝血功能检查已成为术前筛查、出血与血栓性疾病的常规检查项目。如何判断凝血项目检测结果的可靠性,也是临床医师和实验室共同关注的问题<sup>[6]</sup>。第四版《全国临床检验操作规程》<sup>[7]</sup>指出,评定测量不确定度是改进医学实验室质量的有效途径。**CNAS-TRL-001** 文件<sup>[2]</sup>文件提出医学实验室评定测量不确定度适用于“top-down”评定的方法,只需评定与测量过程相关联的不确定度,其中实验室内测量复现性和偏移是医学实验室测量过程中不确定度最主要的来源。据文献报道<sup>[2]</sup>利用 6 个月以上 IQC 数据评定由实验室内测量复现性引入的测量不确定度是首选方法,利用 CRM 评定的由偏移引入的测量不确定是最佳方法,而利用 6 次以上的 PT 数据评定由偏移引入的测量不确定是次选方法,两种方法的不同点是 CRM 评定的是偏移,PT 数据评定的是偏差,且 6 次以上的 PT 数据通常需要 3 年以上的时间才能获得,反映的不是当前实验室的性能,也常常因参加 PT 的同组实验室数量较少或其他一些偶然因素导致实验室间变异系数较大,评出的由偏移引入的不确定度过高,不能真实反映实验室的性能,故国外文献推荐使用 CRM 评估由偏移引入的测量不确定度。目前常规实验室还没有凝血项目的 CRM,就不能采用 CRM 进行评定由偏移引入的测量不确定度,只有采用 PT 数据进行评定,有文献<sup>[4]</sup>报道基于 PT 数据评定的测量不确定度的有效性,且实验室随着参与 PT 试验的时间和频次的

增加,PT 数据不断更新,实验室也可以随之定期进行测量不确定度的评定。

本研究通过收集 12 个月 IQC 数据和 6 次 PT 数据评定常规凝血项目的测量不确定度,评定结果符合 CLIA,88 目标不确定度的要求,评定过程简单、经济、实用,能够满足临床的预期用途,具有良好的临床应用价值。

#### 参考文献:

[1]黄福达,张秀明,傅强,等.血常规项目测量不确定度评定[J].国际检验医学杂志,2015,36(22):3232-3237.  
 [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,2015.  
 [3]严能兵,吕辉,李俊枫,等.医学实验室常规凝血检验项目测量不确定度的评定 [J]. 国际检验医学杂志,2014 (8):997-998,1000.  
 [4]王蔚,秦妍妍,尹弘毅,等.采用室内质评数据建立常规凝血项目的目标测量不确定度[J].中华检验医学杂志,2017,40(12):942-946.  
 [5] 中国合格评定国家认可委员会.CNAS-CL01-G003 测量不确定度的要求 [S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2018.  
 [6]Tan A,Koh S,Bertoletti A.Immune response in hopatitis B virus infection [J].Cold Spring Harb Perspect Med,2015,15(8):a021428.  
 [7]尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2014.

收稿日期:2019-08-01;修回日期:2019-09-19

编辑/钱洪飞