

# 荧光定量PCR测定HBV DNA测量不确定度的评定与应用探讨\*

李育敏, 徐 怡, 阚丽娟, 张水兰, 汤花梅, 许晓清, 熊 丹, 张秀明  
(深圳市罗湖区人民医院医学检验科, 广东深圳 518001)

**摘要:**目的 探讨荧光定量聚合酶链式反应(PCR)测定乙型肝炎病毒核酸(HBV DNA)测量不确定度的评定与临床应用价值。方法 采用批内不精密度和批间不精密度数据评定A类不确定度,采用参加卫生部临床检验中心的室间质评(EQA)数据评定B类不确定度;根据A类和B类不确定度结果确定合成不确定度和扩展不确定度;利用不确定度进行HBV DNA检测结果的比较,并建立不确定度报告模型。结果 采用EQA靶值评定偏移引入的不确定度 $U_{\text{bias}}$ ,以偏移与偏移的标准差评定偏移的不确定度,扩展不确定度 $U_1$  ( $k=1.96, n=2$ ) 在检测值为 $10^3$  和 $10^6$  IU/ml时分别为0.330 2和0.249 6,而以方法和实验室偏移评定偏移的不确定度,扩展不确定度 $U_2$  分别为0.307 6和0.239 4;采用同方法组均值评定 $U_{\text{bias}}$ ,  $U_1$  分别为0.315 9和0.230 4,  $U_2$  分别为0.292 2和0.219 3。如前后两次检测结果均在本实验室测量,取 $U$  为0.330 2,两者差值 $\geq 0.46$  (LOG值),差异具有统计学意义。结论 荧光定量PCR测定HBV DNA引入扩展不确定度使结果具有可比性,有助于临床对患者体内病毒复制水平及抗病毒疗效的评价。

**关键词:**测量不确定度;荧光定量聚合酶链式反应(PCR);乙型肝炎病毒;脱氧核糖核酸(DNA)

中图分类号:Q503 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)03-151-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.039

## Investigation on the Estimation and Application of the Uncertainty of Hepatitis B Virus DNA Determination by Fluorescence Quantitative PCR

LI Yu-min, XU Yi, KAN Li-juan, ZHANG Shui-lan, TANG Hua-mei, XU Xiao-qing,  
XIONG Dan, ZHANG Xiu-ming (Department of Clinical Laboratory,  
Shenzhen Luohu People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518001, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the estimation and application value of the uncertainty of hepatitis B virus DNA determination by fluorescence quantitative PCR. **Methods** The uncertainty of Type A was evaluated by the data of within-run and between-run imprecision. The uncertainty of Type B was evaluated according to the data of external quality assessments from the National Center for Clinical Laboratory. The combined uncertainties and expanded uncertainties were evaluated and analyzed. The model of uncertainty of HBV DNA results were established and the different results could be compared and analyzed by the uncertainty. **Results** The expanded uncertainties ( $U_1$ ) estimated by bias and standard deviation of bias in  $10^3$  IU/ml and  $10^6$  IU/ml concentrations were 0.330 2 and 0.249 6 ( $k=1.96, n=2$ ), according to the data from bias uncertainty [ $U_{\text{bias}}$ ] calculated by the target value of EQA, and the  $U_2$  estimated by method and laboratory bias were 0.307 6 and 0.239 4. The  $U_1$  were 0.315 9 and 0.230 4, according to the data from  $U_{\text{bias}}$  calculated by the same method group mean of EQA, and the  $U_2$  were 0.292 2 and 0.219 3. The difference of the two results had statistically significant difference as it was greater than 0.46 (LOG,  $U=0.330 2$ ) when the results detected both in our lab. **Conclusion** Expanded uncertainty could be compared in different results of HBV DNA by fluorescence quantitative PCR, and it also could help clinic to evaluate viral replication levels of patients and clinical efficacy of anti-viral therapy.

**Keywords:** uncertainty; fluorescence quantitative PCR; HBV; DNA

测量不确定度(简称不确定度),是指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<sup>[1]</sup>。荧光定量PCR检测HBV DNA的不确定度评定、报告及应用是近年来医学实验室关注的问题。首先,评定不确定度是改进医学实验室质量的有效途径。而目前国际上发布的《测量不确定度评定指南》(guide to the expression of uncertainty

in measurement, GUM)<sup>[2]</sup>和《测量不确定度的量化》(quantifying uncertainty in analytical measurement, QUAM)<sup>[3]</sup>等文件如直接用于临床基因扩增检验尚缺乏实用性。其次,ISO/IEC 17025《检测和校准实验室能力的通用要求》<sup>[4]</sup>, ISO 15189《医学实验室质量和能力的专用要求》<sup>[5]</sup>、美国临床实验室标准化研究所(CLSI) C51-P指南<sup>[6]</sup>

\* 基金项目:深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062)。

作者简介:李育敏(1982—),女,硕士,主治医师,研究方向:分子诊断。

通讯作者:张秀明, E-mail: zxm0760@163.com。

以及中国合格评定国家认可委员会(CNAS)最新发布的 CNAS-CL01-G003《测量不确定度的要求》<sup>[7]</sup>除了对不确定度评定提出要求外,还强调实验室应该提供检测结果的不确定度,在适用时检测报告中应报告结果的不确定度。第三,荧光定量 PCR 灵敏度高,同一实验室以及不同实验室间结果可比性保证存在一定局限性,建立量值溯源性可使检测结果达到一致性。第四,国内学者<sup>[8-10]</sup>先后对荧光定量 PCR 测定 HBV DNA 的不确定度进行了评定以及介绍不确定度报告及应用,但在评定方法及临床应用上仍需进一步探讨。本研究参考文献<sup>[8-10]</sup>及 CNAS 技术报告 CNAS-TRL-001《医学实验室-测量不确定度的评定与表达》<sup>[11]</sup>对本实验室荧光定量 PCR 测定 HBV DNA 的不确定度进行评定,并对不同评定方法进行比较,以及对不确定度报告的临床应用进行探讨。

## 1 材料与方法

1.1 材料 批内重复性实验取 2 例 HBV DNA 浓度分别在  $10^3$  IU/ml 和  $10^6$  IU/ml 水平的患者血清(其不确定度评估浓度参照高、低 2 个室内质控物水平选择)。批间重复性实验采用室内质控物(北京康彻思坦),高水平为  $4.60\text{E}+06$  IU/ml(批号 201609003),低水平为  $1.41\text{E}+03$  IU/ml(批号 201607003),按照厂家说明书分装保存于  $-15^\circ\text{C}$  以下。

1.2 试剂与仪器 试剂为湖南圣湘生物科技有限公司的 HBV DNA 荧光定量 PCR 试剂盒,线性范围为  $1.0\text{E}+02\sim 5.0\text{E}+09$  IU/ml。仪器为罗氏 cobas<sup>®</sup> z480 荧光定量 PCR 分析仪。操作按照试剂盒和仪器说明书进行。

## 1.3 测量不确定度的评定

1.3.1 A 类不确定度评定:参考文献<sup>[8-9,12]</sup>,利用实验室提供的方法学性能验证数据评定实验室内测量复现性引入的不确定度。①批内重复性:2 例患者血清样本同批各重复测量 20 次,计算 2 个水平的批内标准差 $[s_{(w)}]$ 和批内重复性引入的不确定度 $[U_{(w)}]$ , $U_{(w)} = s_{(w)} / \sqrt{n}$ , $n$ 为测量观测值个数;②批间重复性:统计 2017 年 2 月~2018 年 4 月的室内质控(同批号)在控数据,计算 2 个水平的批间标准差 $[s_{(b)}]$ 和批间重复性引入的不确定度 $[U_{(b)}]$ , $U_{(b)} = s_{(b)} / \sqrt{n}$ 。

1.3.2 B 类不确定度评定:应用 EQA 数据评定偏移引入的不确定度 $[U_{(bias)}]$ 。统计本实验室 2016 至 2018 上半年参加卫计委临检中心 HBV DNA 项目的 EQA 结果。①以偏移与偏移的标准差评定偏移的不确定度 $[U_1(bias)]$ ;参考王治国等<sup>[12]</sup>

及其他文献<sup>[8-9]</sup>方法计算每个结果与 EQA 靶值/同方法组均值的差值( $d_n$ )、差值的平均值( $d_m$ )及其标准差( $s_{dr}$ ), $U_{1(bias)} = \sqrt{(\frac{d_m}{2})^2 + S_{dr}^2}$ 。②以方

法和实验室偏移评定偏移的不确定度 $[U_{2(bias)}]$ :参考 Nordtest<sup>[13]</sup>和 CNAS-TRL-001<sup>[11]</sup>方法计算单个 EQA 的偏移量值( $b_i$ )、方法和实验室偏移(RMS<sub>bias</sub>)、多个 EQA 靶值/同方法组均值的测量复现性引入的不确定度 $[U_{(Cref)}]$ 和 $[U_{2(bias)}]$ 。计算公式分别为  $b_i = X_i - C_{cons,i}$ ,  $X_i$  为单个 EQA 结果,  $C_{cons,i}$  为单个 EQA 靶值/同方法组均值;  $RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum b_i^2}{n}}$ ,  $n$  为 EQA 结果个数;  $U_{(cons,i)} = \frac{RSD_i}{\sqrt{m}}$ ,

$U_{(cons,i)}$  为单个 EQA 靶值/同方法组均值的测量复现性引入的不确定度,  $RSD_i$  为单个 EQA 结果的测量复现性,  $m$  为单个 EQA 结果的参加实验室数

量;  $U_{(Cref)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n U_{(cons,i)}^2}{n}}$ ;

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

1.3.3 合成不确定度( $U_c$ )的评定:①参考王治国等<sup>[12]</sup>及其他文献<sup>[8-9]</sup>方法,  $U_{c1} = \sqrt{U_{(w)}^2 + U_{(b)}^2 + U_{(bias)}^2}$ ;②参考 Nordtest<sup>[13]</sup>方法,  $U_{c2} = \sqrt{U^2(R_w) + U_{(bias)}^2}$ ,  $U_{(Rw)}$  为  $U_{(b)}$ 。

1.3.4 扩展不确定度( $U$ )的评定<sup>[8-9]</sup>:  $U = U_c \times k$ ,  $k$  为包含因子,对于正态分布,取  $P=95\%$  置信区间,  $k=1.96$ 。

1.4 测量不确定度报告 以测量观测值  $n=2$  为例,报告为:HBV DNA 测定结果:  $X \pm U$  IU/ml ( $k=1.96, n=2$ ),  $X$  为测量结果的对数值。适用检测范围为  $1.0\text{E}+02\sim 5.0\text{E}+09$  IU/ml。测量量值与临床决定限进行诊断性比较时,取  $k=1.96$ ,两者差值  $\Delta$  符合  $|\Delta| \geq 1.96 U_c$  或  $|\Delta| \geq U$ ,差异具有统计学意义。

1.5 两个测量量值的比较 两次测量结果均在同一实验室测量,通常认为具有相同的  $U_c$ ,取  $k=1.96$ ,两者差值  $\Delta$  符合  $|\Delta| \geq 2.8 U_c$  (即  $2 U_c \times \sqrt{1.96}$ ) 或  $|\Delta| \geq 1.4 U$ ,差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各分量结果 荧光定量 PCR 测定 HBV DNA 不确定度各分量数据见表 1。批内和批间重复性引入的不确定度分量随测量观测值数量的增加而减小;批内重复性引入的不确定度 $[U_{(w)}]$ 所占比重最低。采用 EQA 同方法组均值评定偏移引入的不确定度 $[U_{(bias)}]$ ,以偏移与偏移的标准差评定  $U_{1(bias)}$  较以方法和实验室偏移评定  $U_{2(bias)}$  低。

表1 荧光定量PCR测定HBV DNA测量不确定度的各分量数据

浓度(IU/ml)	$U_{(w)}$		$U_{(b)}$		$U_{1(bias)}$		$U_{2(bias)}$	
	$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$	靶值	同方法组均值	靶值	同方法组均值
$10^3$	0.086 6	0.061 2	0.168 4	0.119 1	0.102 2	0.089 7	0.102 0	0.113 0
$10^6$	0.051 0	0.036 0	0.094 6	0.066 9	0.102 2	0.089 7	0.102 0	0.113 0

注: $U_{(w)}$ ,批内重复性不确定度; $U_{(b)}$ ,批间重复性不确定度; $U_{1(bias)}$ ,以偏移与偏移的标准差评定偏移不确定度; $U_{2(bias)}$ ,以方法和实验室偏移评定偏移不确定度; $n$ ,测量观测值个数;靶值,表示用EQA靶值评定 $U_{(bias)}$ ;同方法组均值,表示用EQA同方法组均值评定 $U_{(bias)}$ 。

2.2  $U_c$ 和 $U$ 随测量观测值数量的增加而减小 见表2、表3。

表2 采用EQA靶值评定荧光定量PCR测定HBV DNA的 $U_c$ 和 $U(k=1.96)$

$U_{(bias)}$	浓度(IU/ml)	$U_{c1}$		$U_1$		$U_{c2}$		$U_2$	
		$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$
$U_{1(bias)}$	$10^3$	0.215 2	0.168 5	0.421 8	0.330 2	0.197 0	0.156 9	0.386 1	0.307 6
	$10^6$	0.148 3	0.127 4	0.290 7	0.249 6	0.139 3	0.122 2	0.273 0	0.239 4
$U_{2(bias)}$	$10^3$	0.215 1	0.168 3	0.421 6	0.329 9	0.196 9	0.156 8	0.385 9	0.307 3
	$10^6$	0.148 2	0.127 2	0.290 4	0.249 3	0.139 1	0.122 0	0.272 7	0.239 0

注: $U_c$ ,合成标准不确定度; $U$ ,扩展不确定度; $U_{c1}$ , $\sqrt{U_{(w)}^2+U_{(b)}^2+U_{1(bias)}^2}$ ;  $U_{c2}$ , $\sqrt{U^2(R_w)+U^2(bias)}$ ;  $U_1$ , $U_{c1} \times k$ ;  $U_2$ , $U_{c2} \times k$ ;  $n$ ,测量观测值个数; $U_{1(bias)}$ ,表示以偏移与偏移的标准差评定的偏移不确定度来计算 $U_c$ 和 $U$ ;  $U_{2(bias)}$ ,表示以方法和实验室偏移评定的偏移不确定度来计算 $U_c$ 和 $U$ 。

在检测范围内,同一测量观测值条件下,低浓度水平处的 $U_c$ 和 $U$ 较高浓度高。采用EQA靶值评定 $U_{(bias)}$ ,取 $n=1$ ,在低浓度水平处以偏移与偏移的标准差评定的偏移不确定度 $[U_{1(bias)}]$ 计算 $U_{c1}$ 和 $U_{c2}$ 分别为0.215 2和0.197 0,与以方法和实验

室偏移评定的 $[U_{2(bias)}]$ 计算 $U_{c1}$ 和 $U_{c2}$ (0.215 1和0.196 9)相近;同样采用同方法组均值评定 $U_{(bias)}$ ,以 $U_{1(bias)}$ 评定 $U_c$ 和 $U$ 与以 $U_{2(bias)}$ 评定结果相近。同一 $U_{(bias)}$ 条件下,采用EQA靶值和同方法组均值评定 $U_c$ 和 $U$ 结果相近。

表3 采用EQA同方法组均值评定荧光定量PCR测定HBV DNA的 $U_c$ 和 $U(k=1.96)$

$U_{(bias)}$	浓度(IU/ml)	$U_{c1}$		$U_1$		$U_{c2}$		$U_2$	
		$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$	$n=1$	$n=2$
$U_{1(bias)}$	$10^3$	0.209 5	0.161 2	0.410 7	0.315 9	0.190 8	0.149 1	0.374 0	0.292 2
	$10^6$	0.140 0	0.117 6	0.274 4	0.230 4	0.130 4	0.111 9	0.255 5	0.219 3
$U_{2(bias)}$	$10^3$	0.220 5	0.175 2	0.432 2	0.343 4	0.202 8	0.164 2	0.397 5	0.321 8
	$10^6$	0.155 9	0.136 2	0.305 6	0.266 9	0.147 4	0.131 3	0.288 9	0.257 4

2.3 测量不确定度报告 取 $k=1.96$ , $n=2$ ,如样本的检测结果为 $1.0E+02$  IU/ml(2.0 IU/ml, LOG值),其测量量为 $2.0 \pm 0.330 2$  IU/ml,即 $1.67 \sim 2.33$  IU/ml,与临床决定限(检测下限2.0 IU/ml, LOG值)进行比较,检测结果达到临床决定限,但其测量量值减去扩展不确定度后低于临床决定限,因此无法确定其结果是否为临床决定限水平。如样本的测量量为 $3.0E+02$  IU/ml(2.48 IU/ml, LOG值),取 $k=1.96$ ,则测量量为 $2.15 \sim 2.81$  IU/ml,高于临床决定限水平。

2.4 两个测量量值比较 取 $k=1.96$ , $n=2$ ,如患者治疗前后的两次量值均在本实验室测量,取 $U$ 为0.330 2,则两次测量量值差值 $\Delta \geq 0.46(1.4 \times 0.330 2)$  IU/ml,差异具有统计学意义。

3 讨论 国内外学者均提出自上而下评定常规医学实验室不确定度是可接受和实用的方

法<sup>[6,11-12,14-17]</sup>。本研究利用该方法评定HBV DNA测定的不确定度,首先进行A类评定,即采用批内和批间重复性评定不精密度/实验室内复现性分量引入的不确定度,其 $U_{(w)}$ 和 $U_{(b)}$ 均较已报道低<sup>[8-9]</sup>,表明本实验室的不精密度小,与其他实验室相比性能数据可接受。多数学者<sup>[16,18]</sup>认为生化检验只需评定批间精密度,因为常规标本一般不进行重复测量,批内精密度不能反映实际检测情况,因此只采用IQC数据来评定批间不精密度的不确定度。本研究也表明批内重复性引入的 $U_{(w)}$ 所占比重最低,通过批内加批间重复性和偏移评定HBV DNA的不确定度与批间重复性加偏移评定结果相近。

应用EQA数据评定正确度/偏移引入的不确定度是医学实验室常用的方法。本研究通过B类评定,表明 $U_{(bias)}$ 在不确定度中所占比重较 $U_{(b)}$ 低,与蒋玲丽<sup>[9]</sup>等报道相符合,而沈伟锋等<sup>[8]</sup>在早期报

道中  $U_{(bias)}$  较高,可能与近年来参加 EQA HBV DNA 项目的实验室数量增多以及测定水平提高导致  $U_{(bias)}$  较小有关。目前文献<sup>[8-9]</sup>报道 HBV DNA 测定的偏移不确定度评定是参考王治国等<sup>[12]</sup>以偏移和偏移的标准差评定  $U_{(bias)}$ ,而生化检验的不确定度评定多采用 Nordest<sup>[13]</sup>以方法和实验室偏移评定  $U_{(bias)}$ 。本研究数据表明利用 EQA 靶值,以上两种方法评定的  $U_{(bias)}$  无明显差异;利用同方法组均值,  $U_{(bias)}$  有一定差异,但取  $n=1$ ,  $U_{cl}$  和  $U_{\Sigma}$  与 EQA 靶值评定的结果接近,说明以上两种方法均可用于评定 HBV DNA 测定的偏移不确定度。蒋玲丽等<sup>[9]</sup>采用卫健委临检中心和 CAP 的 EQA 数据进行偏移不确定度评定时,两者差异较大,分析原因为卫健委临检中心采用溯源至国家标准品得出的检测值作为靶值,而 CAP 以方法组均值作为靶值,因此提出采用 EQA 数据评定不能反映实验室的真实不确定度。沈伟锋等<sup>[10]</sup>采用国家标准物质评定不同实验室的 HBV DNA 测量不确定度,提出其评定的不确定度报告使检测结果具有可比性。由于 EQA 样本经过加工,与临床样本存在差异,结合本研究数据和文献<sup>[8-10]</sup>,建议测定国家标准物质来评定 HBV DNA 测量不确定度,如采用 EQA 数据,以同方法组均值计算  $U_{(bias)}$ 。

目前临床治疗乙肝以乙肝表面抗原定量结果和 HBV DNA 定量结果作为评价患者体内病毒复制水平和临床抗病毒疗效判断的金标准,但是通常根据经验认为 HBV DNA 水平降低或升高 1~2 个数量级为有意义。有学者<sup>[8,10]</sup>提出将不确定度随测定结果报告给临床可使结果比较科学化,避免以往的盲目判断标准。本研究表明如患者治疗前后的两次结果均在本实验室测量,差值  $\geq 0.46$ ,具有统计学意义,为临床进行治疗前后的结果比较提供了依据,有助于判断患者体内病毒复制水平和抗病毒疗效。

综上所述,本研究对 CNAS 及文献的不确定度不同评定方法进行了比较,并提出本实验室评定的 HBV DNA 不确定度报告在患者治疗前后疗效判断的临床意义,为荧光定量 PCR 测定 HBV DNA 不确定度的评定和应用提供了一定的参考依据,但是采用 EQA 数据还是国家标准物质测定数据对评定和应用更具有价值还有待更多的研究。临床实验室是近年来才开始引入测量不确定度的概念,业内一直存在关于评定不确定度和总误差的争论<sup>[19-20]</sup>,未来不确定度能否取代总误差也需进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] Joint Committee for Guides in Metrology. International vocabulary of basic and general terms in metrology [S]. JCGM, 2012.
- [2] Joint Committee for Guides in Metrology. Guide to the expression of uncertainty in measurement [S]. JCGM100, 2008.
- [3] EURACHEM/CITAC. Quantifying uncertainty in analytical measurement [S]. EURACHEM/CITAC, Guide CG4, 2012.
- [4] International Organization for Standardization. ISO/IEC 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories [S]. Geneva; Switzerland, ISO, IEC 17025, 2017.
- [5] International Organization for Standardization. ISO 15189. Medical laboratories particular requirements for quality and competence [S]. Geneva; Switzerland, ISO, 2012.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI C51-A. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine [S]. Wayne: PA CLSI 51-A, 2012.
- [7] 中国合格评审国家认可委员会. 测量不确定度的要求 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [8] SHEN Weifeng, DING Renye, YANG Qingping, et al. Estimation and application of uncertainty of measurement in detecting of hepatitis B virus DNA by method of fluorescence quantitative polymerase chain reaction [J]. Chin J Lab Med, 2007, 30(2): 169-172.
- [9] 蒋玲丽, 王雪亮, 肖艳群, 等. 荧光定量 PCR 测定 HBV DNA 的测量不确定度评定的探讨 [J]. 检验医学, 2014, 29(3): 241-244.
- [10] JIANG Lingli, WANG Xueliang, XIAO Yanqun, et al. Investigation on the evaluation of the uncertainty of hepatitis B virus DNA determination by fluorescence quantitative PCR [J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(3): 241-244.
- [11] 沈伟锋, 谢新生, 邵平扬, 等. 定量检测 HBV-DNA 结果不确定度报告模型的建立及临床应用评价 [J]. 中华检验医学杂志, 2011, 21(22): 4864-4867.
- [12] SHEN Weifeng, XIE Xinsheng, SHAO Pingyang, et al. Establishment of report model of uncertainty of measurement on result of HBV-DNA and evaluation of its clinical application [J]. Chin J Lab Med, 2011, 21(22): 4864-4867.
- [13] 中国合格评审国家认可委员会. 医学实验室-测量不确定度的评定与表达 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [14] China National Accreditation Service for Conformity Assessment. Medical laboratory-evaluation and expression of measurement uncertainty [S]. Beijing: China Standards Press, 2012.
- [15] 王治国, 王薇, 李小鹏, 等. 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.
- [16] WANG Zhiguo, WANG Wei, LI Xiaopeng, et al.

- Measurement uncertainty and its application in clinical laboratory medicine [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2005, 22(2): 85-86.
- [13] Nordic Innovation Center. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories[S]. Nordtest, 2011.
- [14] 张诗诗, 王薇, 赵海建, 等. 临床检验测量不确定度的进一步认识[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 1-4, 9.  
ZHANG Shishi, WANG Wei, ZHAO Haijian, et al. Further understanding of measurement uncertainty in clinical laboratory medicine[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(2): 1-4, 9.
- [15] EUROLAB Technical Report. Guide to the evaluation of measurement uncertainty for quantitative test results[S]. Eurolab, 2006.
- [16] WESTGARD J O. Managing quality vs measuring uncertainty in the medical laboratory[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(1): 31-40.
- [17] 陈龙梅, 王惠民, 居漪. 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.  
CHEN Longmei, WANG Huimin, JU Yi. The introduction of evaluating measurement uncertainty with top-down approach[J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(1): 81-85.
- [18] International Organization for Standardization. ISO/TS 25680 Medical laboratories-calculation and expression of measurement uncertainty[S]. Geneva: Switzerland, ISO, 2008.
- [19] 张诗诗, 王薇, 赵海建, 等. 临床检验总误差与测量不确定度[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 153-156.  
ZHANG Shishi, WANG Wei, ZHAO Haijian, et al. Total error and measurement uncertainty in clinical laboratory medicine[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(5): 153-156.
- [20] 蒲云罡, 闫颖, 张传宝. 临床实验室中测量不确定度与总误差的异同[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(6): 447-452.  
PU Yungang, YAN Ying, ZHANG Chuanbao. The similarities and differences between Measurement uncertainty and total error in clinical laboratory medicine[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2018, 36(6): 447-452.

收稿日期: 2019-03-10

修回日期: 2019-03-31