

## 临床检验正确度控制品-评估偏倚\*

章晓燕,王 薇,王治国 (北京医院 国家老年医学中心 卫生部临床检验中心,北京 100730)

**摘要:**精密控制监测分析随机误差;准确度控制评估总误差,包括随机误差和系统误差;而正确度(偏倚)评估的是系统误差。正确度控制品应具有计量学溯源性,最好通过使用参考物质或参考方法来确定靶值,如果没有溯源至参考测量系统,来自不同实验室的同一患者检测结果的可比性可能是不理想的。正确度控制品还应具有互换性,即控制品与患者标本一样,在不同测量程序上的结果具有一致性,可以显示相同的数值关系。同时正确度控制品定值更适合设置在医学决定水平(MDLs)或其他有临床意义的浓度上,由参考物质的提供者制备并以与校准品相同的方式进行生产。

**关键词:**正确度控制品;偏倚;统计质量控制;系统误差

中图分类号:R446 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)05-147-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.044

### Trueness Controls of Clinical Laboratory to Assess Bias

ZHANG Xiao-yan, WANG Wei, WANG Zhi-guo (National Center

for Clinical Laboratories of the Ministry of Health, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

**Abstract:** Precision controls monitor assay random error (reproducibility), accuracy controls assess total error, both random error and systematic error, and trueness (bias) of an assay represents systematic error. A trueness control should be metrological traceable, ideally with a target value determined by use of a reference material or a reference method, without metrological traceable to a reference measurement system, patient test results for the same patient from different laboratories may not be comparable. A trueness control should be commutable and its analytical response to a reference method and a routine field method should be equivalent to that of a patient sample. And trueness control values should generally be set at medical decision levels and be prepared by the providers of reference materials and manufactured in the same fashion as a calibrator.

**Keywords:** trueness controls; bias; statistical quality control; systematic error

得出具有互换性和准确性的患者检测结果是临床实验室的重要目标。但在实践中从一个区域或国家的临床实验室获得的检测结果可能不能与另一实验室的相同患者样品检测结果进行比较。这是因为许多分析物的检测没有标准化,从2个或更多实验室得到的结果差异表明了不同医疗条件下的不一致。正确度控制品允许检测结果对正确度的评估,有助于确保检测结果合理可靠地应用于临床<sup>[1]</sup>。本文主要介绍了正确度控制品的概念、特征及其在临床实验室中的实践。

1 正确度控制相关概念 偏倚是检验结果与正确结果的差异。正确度是重复检测结果的平均值与参考方法确定的靶值间的一致程度。“正确度”只能通过“溯源”来确定。验证是通过提供客观证据确认规定的要求已得到满足,即已经设计和实施了分析以满足预定的性能指标。而确认是通过客观证据确定特定的预期用途或应用要求已得到满足(如“适应目标”分析,为临床目标建立“正确分析”)。重点是分析不仅要满足生产设计规范,还要满足临床使用。参考物质如正确度控制品的互换性由多个给定的测量程序对该物质规定量获得测

量结果之间关系与测量患者结果之间关系的一致性。

2 正确度控制品的计量溯源性 体外诊断医疗器械(in vitro diagnostics, IVD)指令(IVDD; 98/79/EC)规定:“校准品和正确度控制品指定值的溯源性必须通过现有的参考测量程序和/或现有更高计量等级的参考物质来确定<sup>[2]</sup>。”国际标准化组织(international organization for standardization, ISO)17511, 体外诊断医疗器械-生物源样品中量的测量-校准品和控制品定值的计量溯源性规定:“为了得到正确的医学解释和时空的可比性,报告给临床医生和患者的结果足够准确(正确和精密)至关重要<sup>[3]</sup>。”ISO17511要求准确度控制品必须评估正确度/偏倚和精密度。正确度控制品必须符合ISO 17511,对于酶需要符合ISO 18153(体外诊断医疗器械-生物样品中的测量-酶催化浓度校准品和控制品赋值的计量溯源性)。没有计量溯源到参考测量系统,来自不同实验室的同一患者检测结果可比性可能较差。

3 互换性 检验医学的一个基本要求是患者样品的结果在不同的医学实验室之间具有可比性,这就

\* 作者简介:章晓燕(1992-),女,硕士研究生,研究方向:实验室质量管理,E-mail:553434613@qq.com。

通讯作者:王治国,研究员,E-mail:zgwang@nccl.org.cn。

要求参考物质,如正确度控制品具有互换性。互换性是指“由不同测量程序测量-给定物质的特定量产生的测量结果间的数学关系,与测量常规标本的量得到的数学关系的一致程度”<sup>[4]</sup>。可以用“基质相关偏倚”和“基质效应”来表示不具有互换性引起的偏倚。临床和实验室标准化研究院(clinical and laboratory standard institute, CLSI)/ISO 将基质定义为一个待测物系统中除分析物之外的所有成份。Ross 及其同事指出“因为基质偏倚,只有 32% 的参考值是正确靶值;因此,由决定性方法和参考方法对化学调查标本赋值而建立的溯源性不能保证患者样品的准确度<sup>[1]</sup>。”在 1971 和 1972 年的美国病理学家学会(college of american pathology, CAP)调查中指出“冻干标本的化学相互作用与人新鲜血清的反应可能不完全具有可比性。准确度测量常由于用于研究标本的一些特征的偏倚带来风险,而该偏倚不会在患者新鲜标本中出现。”

鉴于对互换性的需求,CLSI 出版了导则 C37-具有互换性冰冻人混合血清作为胆固醇测量程序二级标准物质的制备和确认<sup>[5]</sup>。荷兰一项研究证明了与室间质量评价(EQA)计划使用的控制品相比,天然样品的质量更好,并强调采用新鲜血清作为 EQA 样品的首选<sup>[6]</sup>。因此,在 2004 年后荷兰 EQA 所有常规化学调查都采用具有互换性的新鲜冰冻血清代替常规样品。此外,如果可行可以使用参考方法进行赋值,这样就可以基于准确度进行评分。还建议使用具有互换性的天然样品用于 EQA 计划的正确度控制<sup>[7]</sup>。如果控制品缺乏互换性,即使具有溯源性也不能确保患者样品测量值是正确的,当不同常规方法进行比较时,即使所有方法都使用溯源至相同更高级别标准的控制品,患者样品仍可能不能获得等效的结果。

**4 精密度和正确度控制品** 质量保证是监测试验结果准确度的完整系统,包括检验前、检验中和检验后的所有步骤。质量控制(QC)用于监测分析性能,检测分析误差并防止报告错误的检测结果,通常以变异系数(CV)形式报告。CV 是精密度的估计值,但可接受的 CV 不一定意味着结果就是准确的,因为它没有反映偏倚。精密度控制品可以是定值和非定值的。非定值控制品未设定靶值,实验室确定其平均值;定值控制品有指定的靶值,但精密度的定值控制品的靶值通常为多种分析仪/方法的平均值,不是适用于所有分析仪和方法的参考方法赋予的正确靶值。

相对于精密度控制品,正确度控制品应溯源至由参考物质和/或参考方法确定的“真值”,用于评估“测量的正确度”。生产正确度控制品要比精密

度控制品更复杂和昂贵,因为靶值必须由公认的参考方法分析赋值或将参考物质称重加入到具有互换性的基质中。对复杂的分析物制备正确度控制品更困难,因为这些分析物的特征描述不明,也没有现存的参考物质或参考方法。酶是一种特殊情况,可测量酶催化活性浓度代替质量单位的分析物浓度。国际临床化学家学会(IFCC)为很多常见酶建立了参考方法,可通过使用国际公认参考方法分析酶以提供正确度控制品,但生产大量酶正确度控制品仍存在物流方面的困难。

一级参考标准物是通过精密称量分析物加入到溶液中制备而成,其基质可能是水溶液。即使基质是血清或血浆,物质可能也不具有互换性。二级标准物质由一级标准和/或参考程序赋值,由模拟患者样品具有互换性基质制备而成。二级参考物质作为正确度控制品,其靶值的不确定度更大,但更经济易行更适合临床实验室应用。关键要求是正确度控制品要证明具有互换性,即用参考方法或常规方法检测控制品时其分析相应等同于新鲜患者标本。

**5 正确度控制品实践** 临床实验室需要找到合适的正确度控制品并将其纳入到 QC 计划中。大多数控制品供应商不提供正确度控制品,实验室必须依靠提供参考物质的计量机构或其他组织。CLSI EP15(评价方案)-精密度和正确度性能的用户验证,建议参考物质可用作正确度控制品的来源<sup>[8]</sup>。包括来自国家标准和技术研究院和检验医学溯源性联合委员会(JCTLM)参考物质数据库、EQA/PT 计划、试验厂商和第三方提供者的有证参考物质。JCTLM 已批准了大量的参考物质,可用作正确度控制品。一些 EQA/PT 计划也提供由参考方法赋值具有互换性的样品(用于 EQA/PT 计划中样品使用基于正确度评分而不是相同组评分)。比如卫生部临床检验中心(national center for clinical laboratories, NCCL)提供了适用于正确度控制的 HbA1c 和脂类项目样品。

EP15 解释正确度/偏倚可通过比对(分割样品比对;比较两种方法结果以确定是否存在显著差异)或有证参考物质期望值的回收进行验证<sup>[8]</sup>。比对的方法并不是最佳的,因为涉及到两种常规方法,并且无法保证指定为“参考方法”的方法是真正准确的。最好是检测两种正确度控制品,覆盖到检验的动态范围,或使用有临床意义浓度(MDLs)的控制品。建议在两个以上分析批上重复测量控制品。实验室必须确定正确度控制品的可接受限,可使用统计限或临床解释规范。

虽然获得合适的正确度控制品不易且成本高,

使其在常规临床实验室中应用受限,但实验室应在可行时实施以评估分析正确度/偏倚。理想情况下,正确度控制应每日进行,但在日常工作中,每周或每月检测正确度控制品是可行的。虽然不是最佳方案,定期使用正确度控制品可改进临床实验室工作状态,因为除了对新方法的初始确认/验证检测或当实验室参加基于正确度的 EQA/PT 调查,正确度/偏倚的常规评估很少出现。

参考物质和控制品样品供应商和制造商应清楚地描述控制品的特征。正确度控制品的计量溯源性应提供一个完整的定值传递链进行全面描述,其定值应设置在 MDLs 或其他有临床意义的浓度。第三方控制品优于由生产试验校准品的同一厂商提供的控制品,提供一个独立、没有偏倚的性能评估。因为当使用相同厂商来源的控制品和校准品时,这些产品可能以相同方式生产,即使在检测过程中发生改变,也可能表现出一致的性能。建议实验室使用非仪器制造商制备的控制品,以提供正确执行方法的更好保证。

一项评价韩国临床实验室葡萄糖测量正确度的研究结果证明正确度控制是可取的<sup>[9]</sup>。韩国实验室使用葡萄糖常规方法检测葡萄糖参考物质(RMs)。5个浓度水平的二级参考物质是由可互换的冰冻人混合血清制备,由两种 JCTLM 列举的参考方法(ID-MS 和 G6PD)分析其不确定度并对每个浓度赋值。通过与公认参考方法靶值一致的实验室方法证明 RMs 具有互换性<sup>[10]</sup>。指南要求精密度 $<3.3\%$ ,偏倚 $<2.5\%$ ,总误差 $<7.9\%$ 。从人冻干血清 RMs 中制备,由同位素稀释-气相色谱法/质谱法(ID-GC/MS,公认的参考方法)为12份能力验证(PT)样品赋值。与参考方法的靶值(36.6%为葡萄糖氧化酶法;49.6%为己糖激酶法)比较,只有47%的结果偏倚 $<$ 最大允许偏倚2.5%。虽然冷冻干燥可引起基质效应,但平均CV $<5\%$ 。这些结果要求使用适合于正确度控制的PT样品。如果可获得正确度控制品,实验室可定期监测自身性能。

制造商需要确保正确度、溯源性和互换性,因为临床实验室在没有特殊条件下常规评估偏倚是不可能的。制造商验证可确定分析满足规定分析性能要求(如,制造商“建立的试验正确”)。但确认试验对证明包括准确度等分析性能很有必要,适用于其预期用途(如,制造商“建立正确的试验”)。正确度控制品应与校准品以相同方式生产,并应用于验证和确认试验。

#### 参考文献:

[1] 章晓燕,王 薇,张传宝,等.用室间质量评价西格玛

图评价脂类项目不同检测系统的质量水平[J].现代检验医学杂志,2015,30(6):80-83.

Zhang XY, Wang W, Zhang CB, et al. Assessing quality of different measuring systems on the sigma scale from external quality assessment [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(6): 80-83.

[2] De Leer WB, Lequin RM. The European in-vitro diagnostic medical devices directive; it's implications on the clinical marketplace and healthcare measurements standards[J]. J Assoc Lab Autom, 2000, 5(2): 562-570.

[3] International Organization for Standardization (ISO) 17511. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in samples of biological origin -Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials[S]. Geneva (IL): International Organization for Standardization, ISO/prEN 17511. 1999.

[4] 陈文祥,申子瑜,郭 健,等.临床检验量值溯源中的重要术语与概念及有关问题[J].中华检验医学杂志,2005,28(2):142-146.

Chen WX, Shen ZY, Guo J, et al. Terms and definitions used in description of measurement traceability in laboratory medicine[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2005, 28(2): 142-146.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C37A. Preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for cholesterol measurement procedures [S]. Wayne, (PA) Clinical Laboratory Standards Institute C37A, 1999.

[6] Baadenhuijsen H, Kuypers A, Weykamp C, et al. External quality assessment in the Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 2000" project[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(3): 304-307.

[7] 肖亚玲,赵海建,王 薇,等.临床检验能力验证/室间质量评价标本的互换性及靶值的设定[J].中华检验医学杂志,2014,37(8):634-636.

Xiao YL, Zhao HJ, Wang W, et al. The commutability and assignment of target values of proficiency testing/external quality assessment sample in clinical laboratory[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(8): 634-636.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP15-A2. User verification of performance for precision and trueness[S]. Wayne, PA, Clinical Laboratory Standards Institute EP15-A2, 2005.

[9] Lee W, Chung HJ, Hannestad U, et al. Trueness assessment of Korean nation-wide glucose proficiency testing[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(6): 1061-1064.

[10] Xia CY, Liu O, Wang LZ, et al. Trueness assessment for serum glucose measurement using commercial systems through the preparation of commutable reference materials[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(4): 243-249.

收稿日期:2015-07-21

修回日期:2016-05-27