

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 492—2016

临床检验定量测定项目精密度与 正确度性能验证

Verification of performance for precision and trueness of quantitative
measurements in clinical laboratories

2016-07-07 发布

2016-12-15 实施

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准主要起草单位：国家卫生计生委临床检验中心、首都医科大学附属北京朝阳医院、中南大学湘雅医院、四川大学华西第二医院。

本标准主要起草人：王治国、王薇、张传宝、张建平、何法霖、钟堃、赵海建、胡丽涛、曾蓉、杨雪、康凤凤、肖亚玲、马嵘。

临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证

1 范围

本标准规定了临床实验室定量测定项目精密度和正确度性能验证评估程序。
本标准适用于临床实验室。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

测量精密度 measurement precision

精密度

在规定条件下,对同一或类似被测对象重复测量所得示值或测得值间的一致程度。

注1:测量精密度通常用不精密程度以数字形式表示,如在规定测量条件下的标准偏差、方差或变异系数。

注2:规定条件可以是重复性测量条件、期间精密度测量条件或复现性测量条件。

注3:测量精密度用于定义测量重复性、期间测量精密度或测量复现性。

注4:“测量精密度”不等同于“测量准确度”。

2.2

测量重复性 measurement repeatability

重复性 repeatability

在一组重复性测量条件下的测量精密度。

注:以前使用“批内精密度”。

2.3

实验室内精密度 within-laboratory precision

规定时间和操作者范围,在同一机构内使用相同仪器条件下的精密度。

注:校准品和试剂可能变动。

2.4

测量偏倚 measurement bias

偏倚 bias

系统测量误差的估计值。

2.5

测量正确度 measurement trueness, trueness of measurement

正确度 trueness

无穷多次重复测量所得量值的平均值与一个参考量值间的一致程度。

注1:测量正确度与系统测量误差有关,与随机测量误差无关。

注2:“测量正确度”不能用“测量准确度”表示,反之亦然。

注3:正确度通常以偏倚表示。

2.6

验证 verification

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。

注 1：“已验证”一词用于表明相应的状态。

注 2：认定可包括下述活动：

- 变换方法进行计算；
- 将新设计规范与已证实的类似设计规范进行比较；
- 进行试验和演示；
- 文件发布前进行评审。

[GB/T 19000—2008, 定义 3.8.4]

3 精密度验证方案

3.1 数据计算

熟悉仪器,了解检测系统的日常操作,包括校准、维护程序和监测程序(质量控制)。使用厂家推荐的质量控制程序监测检测系统性能。用于厂家声明验证中,选择的质控品浓度水平应接近医学决定水平和厂家精密度声明试验中所使用的浓度水平。如果可能,应使用与厂家声明相同的材料,或非常类似的材料(基质)。试验方案如下:

- a) 连续测定 5 d,每天一个分析批,每批两个浓度水平,每一个浓度水平同一样品重复测定 3 次;
- b) 如果因为质量控制程序或操作问题判断一批为失控,应剔除数据,并增加执行一个分析批;
- c) 正常使用每日质控品;
- d) 正确度试验样品可在同一批内进行检测;
- e) 按照厂家的操作说明进行校准。如果厂家指出其声明精密度数据是在多个校准周期下产生的,则操作者在实验期间应选择重新校准。

批内标准差(s_r)、批间方差(s_b^2)、实验室内标准差(s_1)及自由度(T)的计算公式如下:

$$s_r = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^n (x_{di} - \bar{x}_d)^2}{D(n-1)}} \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$s_b^2 = \frac{\sum_{d=1}^D (\bar{x}_d - \bar{x})^2}{D-1} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$s_1 = \sqrt{\frac{n-1}{n} \cdot s_r^2 + s_b^2} \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$T = \frac{[(n-1) \cdot s_r^2 + (n \cdot s_b^2)]^2}{\left(\frac{n-1}{D}\right) \cdot s_r^4 + \left[\frac{n^2 \cdot (s_b^2)^2}{D-1}\right]} \quad \dots\dots\dots (4)$$

式中:

D ——天数;

n ——每天重复次数;

x_{di} ——第 d 天第 i 次重复结果;

\bar{x}_d —— d 天所有结果的均值;

\bar{x} ——所有结果的均值。

计算批内方差(V_r)和批间方差(V_b),然后合并两项获得总方差,开方得到实验室内标准差(s_1)。方

差是标准差的平方,因此,实验室内的不精密度是实验室总方差的平方根,用来描述实验室内精密度水平。

3.2 计算实例

图 1 中描述了如何使用电子表格软件进行这些计算的方法。为了计算方便,5 d 实验,每天 3 次重复检测结果在一行中输入。每一天的均值和标准差使用 Excel 中的 AVERAGE 和 STDEV 函数进行计算。最后一列(G)显示批方差,是将前一列(F)的批标准差平方获得。

	A	B	C	D	E	F	G
1	精密度验证						
2	重复次数	3					
3	天数	5					
4		重复1	重复2	重复3	批均值	批标准差	方差
5	第一天	7.70	7.70	7.70	7.70	0.000	0.000
6	第二天	7.59	7.65	7.59	7.61	0.032	0.001
7	第三天	7.87	7.92	7.92	7.90	0.032	0.001
8	第四天	7.87	7.87	7.81	7.85	0.032	0.001
9	第五天	7.81	7.87	7.76	7.81	0.055	0.003
10							
11	总均值	AV(E5:E9)			7.773		
12	批内方差 (V_r)	AV(G5:G9)			0.001		
13	批内标准差 (s_r)	SQRT(E12)			0.035		
14	批间标准差 (s_b)	SD(E5:E9)			0.118		
15	批间方差 (V_b)	E14*E14			0.014		
16	V_r / V_b 比值				0.087		
17	总方差	((B2-1)/B2)*E12+E15			0.015		
18	实验室内标准差 (s_1)	SQRT(E17)			0.121		
19	实验室变异系数 (CV)	(E18/E11)*100			1.563		
20							

图 1 使用 Excel 计算实验室变异系数

按照如下的步骤计算批内标准差(s_r)和实验室内标准差(s_1)的估计值:

- 对单元格 E5 到单元格 E9 的数据,通过使用 Excel 中的 AVERAGE 函数获得总均值(本实例中,葡萄糖的总均值为 7.773 mmol/L);
 - 对于单元格 G5 到单元格 G9 数据使用 AVERAGE 函数,获得平均批内方差(0.001);
 - 使用 Excel 中的 SQRT 函数对单元格 E12 的平均批内方差取平方根,获得批内标准差(0.035);
 - 对于单元格 E5 到单元格 E9 的数据使用 STDEV 函数计算批间标准差(0.118);
 - 对单元格 E14 平方获得批内方差(0.014);
 - 通过将单元格 E12 与单元格 E15 的值相除,获得批内与批间方差的比值(0.087);
 - 使用批内和批间方差计算总方差;
- 注:这一计算过程为批内方差乘以因子 $(n-1)/n$ (其中 n 为单元格 B2 中输入的重复次数)加上批间方差(来自单元格 E15)(0.015);
- 对上述值(单元格 E17)使用平方根计算实验室内标准差(0.121);
 - 计算单元格 E18 标准差和单元格 E11 的均值,乘以 100,得到实验室变异系数。

本实例电子表格建立的实验方案方式是 5 d 实验,每天重复检测 3 次。如果要进行更多天数或更多检测次数的实验方案,可在第 3 次重复(D 列)前插入列以增加更多的重复次数,在第 5 天(9 行)之前进行插入行可增加更多的实验天数。行和列的插入必须以这种方式进行以确保数据计算公式保持

有效。

3.3 精密度声明的验证

通过验证值的计算来判断精密度验证是否通过,如果实验室观测的标准差低于这一验证值,则通过验证厂家的声明。验证值(V)的计算见式(5):

$$V = s_{\text{claim}} \times \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{T}} \dots\dots\dots(5)$$

式中:

- s_{claim} —— 厂家声明的实验室标准差;
- T —— 有效自由度;
- C —— 从 χ^2 界值表查得的结果(见附录 A.1);
- V —— 验证值。

第一步就是根据式(4)计算 T 。这一计算复杂,很难在 Excel 电子表格单一单元格中完成。因此,图 2 显示在 Excel 电子表格中的逐步计算过程。

	A	B
1		
2	重复次数	3
3	天数	5
4	批内方差 (V_r)	0.001
5	批间方差 (V_b)	0.014
6	V_r / V_b 比值	0.087
7	$(n-1) V_r$	0.002
8	$n V_b$	0.042
9	上述两项之和	0.044
10	上述项之平方=分子	0.002
11	$(n-1)/D$	0.400
12	$(n-1/D) V_r$ 平方	0.000 000 6
13	n 平方 (V_b 平方)/ $(D-1)$	0.000 4
14	上述两项之和=分母	0.000 4
15	分子/分母得 T 值	4.47
16		

注: 图中 V_r 表示批内方差(s_r^2), V_b 表示批间方差(s_b^2)。B 列为实例数据 T 的计算。实例中算出的 T 值为 4.47。

图 2 T 值计算过程

一旦确定 T 值(见图 2), C 值在“对选择水平提供 5%假失控率 χ^2 分布的选择百分点”表中查询(参见附录 A 的表 A.1)。对于上述实例,假定两个水平的质控品, $T=4.47$ 。查附录表 A.1 得,自由度为 4(第 2 行),且浓度水平为 2(B 列),得出结果为 11.14。

如果厂家声明的实验室不精密度(标准差)是 0.110 mmol/L,假定 C 为 11.14, T 为 4.47,它们的平方根分别是 3.34 和 2.11,根据式(5)计算验证值为 $0.110 \times 3.34 / 2.11$,即 0.174 mmol/L。实验室估计的实验室室内不精密度为 0.121 mmol/L,小于 0.174 mmol/L,意味着实验室通过厂家声明的验证。在这里

应用的前提是厂家声明的不精密度水平(如变异系数或标准差)应小于行业公认的允许不精密度水平。本试验方案建议只验证实验室内的精密度。

4 使用患者样品的正确度验证方案

正确度验证的第一种方法是分析具有指定值的参考物质。推荐的参考物质包括：

- a) 具有互换性的有证参考物质；
- b) 具有溯源性及互换性的正确度验证物质。

推荐至少选择 2 个浓度水平参考物质,其代表方法可报告范围中高和低的决定性浓度。应根据厂家说明书制备物质,在 3 d~5 d 时间内每批进行 2 次重复测定,然后计算均值和标准差,以及置信区间帮助验证指定值。数据计算实例,见图 3。

	A	B	C
1	具有指定值的参考物质		mmol/L
2			2.20
3	第一天	重复1	2.04
4		重复2	2.09
5	第二天	重复1	2.15
6		重复2	2.04
7	第三天	重复1	2.09
8		重复2	1.98
9	第四天	重复1	2.15
10		重复2	2.09
11	第五天	重复1	2.09
12		重复2	2.04
13			
14	计数	COUNT(C3:C12)	10
15	均值	AV(C3:C12)	2.07
16	标准差	SD(C3:C12)	0.05
17	标准差	C16/SQRT(C14)	0.02
18	t-临界值		3.25
19	上置信限	C15+C18*C17	2.127
20	下置信限	C15-C18*C17	2.020
21	指定的标准差		0.008
22	合成标准不确定度	SQRT(C17*C17+C21*C21)	0.018
23	上验证限	C15+C18*C22	2.133
24	下验证限	C15-C18*C22	2.014
25			

图 3 使用参考物质的正确度 Excel 电子表格计算

用 Excel 中的 AVERAGE 和 STDEV 函数计算均值和标准差,然后利用 10 次测量值计算均值的标准误。自由度为 $N - 1$ 及 $p = 0.010$ 的临界值为 3.25,参见表 A.2。计算的 95% 置信区间为

2.020 mmol/L~2.127 mmol/L,其并没有包括指定值 2.20 mmol/L,因此由这些实验数据不能证实正确度。

此外还可以利用测量不确定度来判断是否通过正确度验证。在本实例数据中,指定值的不确定度规定 s_a 为 0.008 mmol/L。当与实验不确定度合成时,标准差为 0.018 mmol/L,扩展的标准不确定度从 0.016 mmol/L~0.018 mmol/L。因此验证限稍微宽于置信限,即 2.014 mmol/L~2.133 mmol/L 比 2.020 mmol/L~2.127 mmol/L 范围宽,再一次证明通过这些实验数据没能证实正确度。

5 使用患者样品的正确度验证方案

5.1 概述

使用患者样品的正确度验证方案中比较方法首选是参考方法。由于参考方法的可获得性受到限制,目前在临床实验室比较方法多采用已得到临床验证的常规方法。在使用患者样品的正确度验证方案中试验方法和比较方法同时检测患者样品,实际上此种“正确度”验证方案,得出的不是真正的“偏倚”,而是两种方法之间的系统误差,通常表示为差值,或差值(%)。

宜采用如下的实验方案:

- 检测 20 份患者样品,其浓度水平覆盖检测方法的报告范围;
- 在实验室以常规操作方式检测新鲜患者样品;
- 在 3 d~4 d 时间内,每天由试验方法和比较方法在 4 h 内检测 5~7 份样品;
- 评价质量控制程序,确保稳定的操作条件和有效的试验结果;
- 检查比较数据识别任何异常的结果;
- 计算配对结果之间的差值,并绘制差值与比较值之间的差值图,用图形显示;
- 将数据进行配对 t -检验计算,确定方法之间的平均差值以及差值的标准差;
- 计算置信区间和(或)验证限,将测量的差值(或百分差值)与厂家的声明进行比较。

5.2 数据计算

多种统计程序支持配对 t -检验的计算。描述“配对数据的计算”中,将进行上述计算及制作结果的差值图。

5.3 计算实例

举例说明在 Excel 电子表格中建立计算模式,如图 4 所示:

	A	B	C	D	E
1	正确度	Y	X		
2		试验方法结果	比较方法结果	$Y_i - X_i$	$(Y_i - X_i - B)$
3	1	4.18	4.24	-0.06	-0.19
4	2	6.99	6.66	0.33	0.19
5	3	14.08	14.41	-0.33	-0.47
6	4	16.67	16.17	0.49	0.36
7	5	1.60	1.38	0.22	0.08
8	6	18.98	19.14	-0.16	-0.30
9	7	2.31	2.26	0.06	-0.08
10	8	8.47	8.47	0.00	-0.14
11	9	21.89	21.34	0.55	0.41
12	10	5.12	5.06	0.06	-0.08
13	11	13.20	13.15	0.05	-0.08
14	12	3.96	3.80	0.17	0.03
15	13	17.16	16.94	0.22	0.08
16	14	5.45	5.56	-0.11	-0.25
17	15	20.63	20.63	0.00	-0.14
18	16	9.24	8.91	0.33	0.19
19	17	3.25	2.97	0.28	0.14
20	18	10.07	10.18	-0.11	-0.25
21	19	11.72	11.22	0.49	0.36
22	20	23.98	23.71	0.27	0.14
23	和	218.90	216.15		
24		10.95	10.81	0.14	0.24
25		Y均值	X均值	差值(B)	差值标准差 (SD_{diff})
26		AV(B3:B22)	AV(C3:C22)		s (E3:E22)
27	置信限	t 临界值	n	上限	下限
28	p=0.01	2.861	20	0.29	-0.02
29	验证限	厂家声明		上限	下限
30	p=0.01	0.11		0.26	-0.04
31					

图4 使用 Excel 进行差值或百分差值的计算(mmol/L)

A 列表示样品编号, B 列为试验方法结果, C 列为比较方法结果。D 列表示试验方法结果与比较方法结果之间的差值。试验方法结果和比较方法结果的均值现在各自列的底端, 分别为 10.95 mmol/L 和 10.81 mmol/L。这两者均值之间的差值为系统误差(差值)的估计值, 其为 0.14 mmol/L。E 列显示单个差值与方法之间差值(“偏倚”)的差值($Y_i - X_i - B$)。这一列的差值得到 s_{diff} , 即差值标准差的估计值。

实验方案计算的差值(“偏倚”)为 0.14 mmol/L, 计算的置信区间公式见式(6)和式(7):

$$CI_{\text{上限}} = B + \frac{t_{\text{crit}} \times s_{\text{diff}}}{\sqrt{N}} \quad \dots\dots\dots(6)$$

$$CI_{\text{下限}} = B - \frac{t_{\text{crit}} \times s_{\text{diff}}}{\sqrt{N}} \quad \dots\dots\dots(7)$$

式中:

$CI_{\text{上限}}$ ——置信区间上限;

$CI_{\text{下限}}$ ——置信区间下限。

本实例中计算的差值为 0.14 mmol/L, 自由度为 $N-1=19$, $p=0.01$ 的 t 临界值(t_{crit})为 2.861(查临界值表, 见表 A.2), 计算的 s_{diff} 为 0.24 mmol/L, 当 N 为 20, 图 4 中, 上限为 0.29, 下限为 -0.02。

如果厂家声明的差值(“偏倚”)为 0.11 mmol/L, 以相同的方式可计算厂家声明的验证限, 图 4 中可获得验证限为 -0.04 mmol/L~0.26 mmol/L, 实验室计算的差值(“偏倚”)0.14 mmol/L 落在验证限之中, 证明了厂家的声明。也就是置信限覆盖厂家的声明, 因此它们也证明数据与厂家的声明一致。

同时也可以使用 Excel 图形函数制作这些数据的差值图, 如图 5 所示。图中, 实线代表“0”差值, 虚线代表观测的偏倚 0.11 mmol/L。

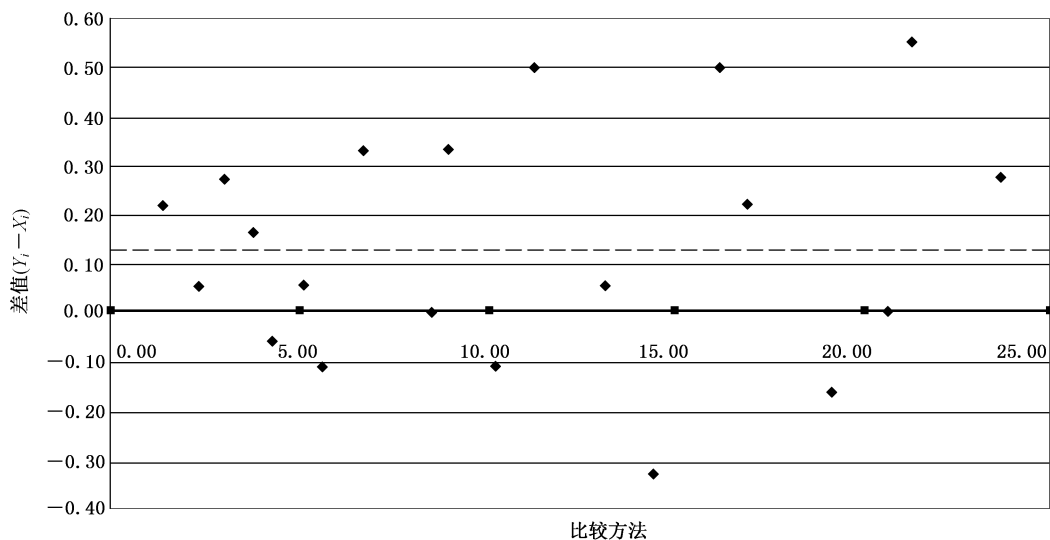


图 5 葡萄糖比对数据的差值图

附 录 A
(资料性附录)
统计表

A.1 对选择水平数提供 5%假失控率 χ^2 分布的选择百分点见表 A.1。

表 A.1 对选择水平数提供 5%假失控率 χ^2 分布的选择百分点

自由度	2 水平	3 水平	4 水平
3	9.35	10.24	10.86
4	11.14	12.09	10.86
5	12.83	13.84	14.54
6	14.45	15.51	16.24
7	16.01	17.12	17.88
8	17.53	18.68	19.48
9	19.02	20.12	21.03
10	20.48	21.71	22.56
11	21.92	23.18	24.06
12	23.34	24.63	25.53
13	24.74	26.06	26.98
14	26.12	27.48	28.42
15	27.49	28.88	29.84
16	28.85	30.27	31.25
17	30.19	31.64	32.64
18	31.53	33.01	34.03
19	32.85	34.36	35.40
20	34.17	35.70	36.76
21	35.48	37.04	38.11
22	36.78	38.37	39.46
23	38.08	39.68	40.79
24	39.36	41.00	42.12
25	40.65	42.30	43.35

A.2 选择概率(p)和自由度(df)的临界 t 值见表 A.2。

表 A.2 选择概率(p)和自由度(df)的临界 t 值(双侧区间或检验)

自由度	$p=0.10$	$p=0.05$	$p=0.01$
2	2.92	4.30	9.92
3	2.35	3.18	5.84
4	2.13	2.78	4.60
5	2.02	2.57	4.03
6	1.94	2.45	3.71
7	1.90	2.36	3.50
8	1.86	2.31	3.36
9	1.83	2.26	3.25

表 A.2 (续)

自由度	$p=0.10$	$p=0.05$	$p=0.01$
10	1.81	2.23	3.17
12	1.78	2.18	3.06
14	1.76	2.14	2.98
16	1.75	2.12	2.92
18	1.73	2.10	2.88
20	1.72	2.09	2.84
30	1.70	2.04	2.75
40	1.68	2.02	2.70
60	1.67	2.00	2.66
120	1.66	1.98	2.62
∞	1.64	1.95	2.58

参 考 文 献

- [1] 王薇,王治国,李少男.临床实验室对厂家声明的精密度和正确度的性能验证要求.检验医学,2010,25(12):1001-1005
- [2] 王治国.临床检验方法确认及性能验证.北京:人民卫生出版社,2009
- [3] WS/T 420—2013 临床实验室对商品定量试剂盒分析性能的验证
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP15-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005
-